FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1912 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par **Pierre JACOB**

Né le 24 octobre 1883, à Guerchy (Yonne)
Ancien interne des hôpitaux

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

DIABÈTE PANCRÉATIQUE

Les formes prolongées du diabète expérimental

Président : M. GAUCHER, *professeur.*

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1912

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. GILBERT. CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET. QUENU. RECLUS. SEGOND.
Clinique opthalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.			
BALTHAZARD	DESGREZ	LECÈNE	OMBREDANNE
BERNARD	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BRANCA	GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY
BRINDEAU	GREGOIRE	LERI	RETTERER
BROCA (André)	GUENIOT	LŒPER	RICHAUD
BRUMPT	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
CAMUS	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
CARNOT	JOUSSET (André)	MORESTIN	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LABBÉ (Marcel)	MULON	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CLAUDE	LAIGNEL-LAVASTINE	NOBÉCOURT	TIFFENEAU
COUVELAIRE		OKINCZYC	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur GAUCHER

Professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
Membre de l'Académie de médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

En témoignage de reconnaissance et de respectueuse affection.

A MON MAITRE

M. le Docteur THIROLOIX

Professeur agrégé
Médecin de La Pitié

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, et à l'habileté opératoire de qui nous devons d'avoir pu mener à bien quelques-unes de nos expériences.

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX

Internat

1907-1908

M. le Docteur POTHERAT

Chirurgien de l'Hôtel-Dieu

1908-1909

M. le Docteur LESAGE

Médecin de l'hôpital Hérold

M. le Professeur RAYMOND

Professeur de la Clinique Neurologique
Médecin de la Salpêtrière. *In mémoriam*

M. le Docteur CLAUDE

Professeur agrégé
Médecin des hôpitaux

1909-1910

M. le Docteur THIROLOIX

Médecin de La Pitié

Professeur agrégé

1910-1911

M. le Professeur GAUCHER

Médecin de l'hôpital Saint-Louis

M. le Docteur BEZANÇON

Professeur agrégé

Médecin de la Charité

Internat provisoire

1906-1907

M. le Docteur SOUQUES

Médecin de Bicêtre

Externat

1904-1905

M. le Docteur TOUPET

In memoriam

(1905-1906)

M. le Docteur POTHERAT

Chirurgien de l'Hôtel-Dieu

A MES AUTRES MAÎTRES

MM. les Professeurs agrégés GOSSET et LECÈNE

M. le Docteur GUIBE

Chirurgien des hôpitaux

M. le Docteur CROUZON

A MON PÈRE

M. LE DOCTEUR JACOB

INTRODUCTION

Nous avons dû entrer au début de ce travail dans d'assez longues considérations historiques et faire une sorte de revue générale du diabète pancréatique. Quoique cette notion ne date que d'une vingtaine d'années, les travaux parus sur ce sujet sont si nombreux, les doctrines et les théories sont souvent si disparates qu'on ne peut s'intéresser à cette question qu'après une étude d'ensemble.

Notre travail comprendra donc quatre parties :

1° Étude historique et exposé général des doctrines et théories proposées pour l'explication du diabète pancréatique ;

2° Nos recherches expérimentales ;

3° Nos recherches anatomo-pathologiques sur nos animaux rendus expérimentalement diabétiques.

4° Étude anatomo-clinique de quelques cas de diabète humain qu'il nous a été donné d'observer dans le courant de nos deux dernières années d'internat.

PREMIÈRE PARTIE

I. — ÉTUDE HISTORIQUE ET EXPOSÉ GÉNÉRAL DES DOCTRINES ET THÉORIES

Le rôle du pancréas dans le diabète a soulevé bien des discussions et en soulèvera sans doute encore.

Si le diabète semble à peu près connu au point de vue clinique (encore reste-t-il bien des inconnues), on ignore presque tout de son étiologie et en dehors de quelques faits expérimentaux précis et indiscutables, on ne trouve que théories indémontrées.

Les belles recherches de Claude Bernard (10) sur l'origine du sucre animal et la découverte de la fonction glycogénique du foie ont pu jeter quelque clarté sur le mécanisme de cette maladie ; elles ont fait pressentir l'importance du rôle qu'y joue le foie. Mais rien ne prouve qu'une lésion ou un trouble fonctionnel de cet organe soit la cause du diabète.

Les nombreux auteurs qui ont étudié en même temps que Claude Bernard ou après lui la question de la glycogénie ou du diabète ont apporté chacun quelques faits intéressants, mais sans rien préciser de l'origine même de la maladie.

Claude Bernard lui-même, outre ses travaux sur la glycogénie, montre l'importance du système nerveux en découvrant la glycosurie par piqûre bulbaire et amorce l'étude des glycosuries toxiques en décrivant la glycosurie curarique (1855), étude que devait continuer plus tard von Méring en découvrant la glycosurie phloridzique.

Seegen (133) s'efforce de prouver que le sucre peut être produit dans l'organisme aux dépens des matières protéiques. Il cherche en l'absence de toute notion pathogénique à classer les différentes formes de diabète d'après leur allure clinique. Il décrit une forme légère, disparaissant par la suppression des hydrates de carbone et une forme grave rebelle au régime.

Tandis que les uns comme Seegen, Cantani (19), le professeur Bouchard (15) voient dans le diabète la conséquence d'une non-destruction par l'organisme de sucre normalement formé, les autres avec Pavy (111), Zimmer (149), voient dans le diabète la conséquence d'une surproduction de sucre. Frérichs (45) renonce à chercher la cause du diabète.

Les travaux mémorables de Lancereaux (79) semblèrent enfin jeter quelque clarté au milieu du chaos des faits d'observation clinique qu'aucune notion pathogénique ne permettait de grouper.

Les précurseurs de Lancereaux. — Certes il n'était pas le premier à avoir remarqué la coexistence de diabètes et de lésions pancréatiques.

Cawley (23 *bis*), dès 1788, à l'autopsie d'un diabétique maigre, mais sans polyurie, signale l'existence de

lithiase pancréatique avec sclérose ; il n'y attache d'ailleurs que peu d'importance.

Bouchardat (16) en 1846, insiste sur les altérations fréquentes du pancréas observées chez les diabétiques (atrophie, cancer); il y revient en 1851 dans son *Traité du diabète*. « Skoda, Griesinger, dit-il, ont aussi rencontré des cas d'atrophie du pancréas dans la glycosurie. On a signalé un cas de tumeur considérable, formée par un sac qui n'était autre qu'un conduit pancréatique dilaté contenant des cristaux brillants de cholestérine et de margarine chez un homme dont l'urine contenait 40 à 50 grammes de sucre. »

Bouchardat entrevoit déjà la nécessité de l'expérimentation pour résoudre cette question et cite des tentatives faites en ce sens avant lui et par lui-même.

« Haller, dit-il, a noté que des chiens auxquels on a enlevé le pancréas finissaient par succomber dans un degré extrême de maigreur, malgré leur grande voracité accompagnée d'une soif excessive.

« J'ai tenté avec M. Sandras a plusieurs reprises d'enlever le pancréas à des chiens ; toujours, malgré les soins les plus grands, ils ont succombé par suite de l'opération.

Après ces essais infructueux, nous avons pratiqué la ligature du canal pancréatique ; l'animal s'est bien rétabli. Son urine a été analysée : elle contenait, après un repas composé de pain, d'os et de viande, du sucre de fécule ; mais elle renfermait aussi de l'albumine.

« Ce chien a maigri d'abord, mais il a fini par se rétablir. On l'a tué pour un autre objet et l'on a remarqué avec suprise que le canal pancréatique était dégagé et

que le suc pancréatique coulait de nouveau dans l'intestin. »

Il explique, comme d'ailleurs tous ses contemporains, le rôle du pancréas dans les glycosuries par un trouble de la sécrétion du suc pancréatique. On ne pouvait supposer à ce moment qu'une glande pût agir autrement que par ses produits de sécrétion visibles ou tangibles.

Frerichs (5 atrophies avec dégénérescence graisseuse sur 9 autopsies de diabétiques), Piles et Hartsen (43), von Recklinghausen (120), Fles et Munk, Harnack (60), Sylver (138), Seegen signalent des altérations du pancréas dans le diabète.

Popper, Cantani (*loc. cit.*) font aussi jouer un rôle à l'absence de sécrétion externe du pancréas dans la production du diabète. Celui-ci serait dû à la non-élaboration de substances qui normalement se combinent au glycogène hépatique.

Lancereaux. — Malgré ses précurseurs Lancereaux n'en reste pas moins le père du diabète pancréatique. Dans une série de communications (79), il montre l'importance des lésions pancréatiques à l'autopsie des diabétiques (cancer, sclérose, lithiase). Se fondant sur ses observations anatomo-cliniques, il croit voir une relation entre la forme clinique du diabète et la lésion causale, et, tentant enfin une classification pathogénique, il divise les diabètes en diabètes pancréatiques (diabètes des jeunes sujets, à début brusque, avec amaigrissement considérable et évolution rapidement fatale) et diabètes constitutionnels, arthritiques gras. Plus tard il ajoute le diabète nerveux.

Les élèves de Lancereaux apportent une série de faits confirmant les idées de leur maître (Lapierre (81), partie anatomo-clinique de la thèse de Thiroloix (139).

La classification de Lancereaux fut accueillie avec enthousiasme par tout le monde médical. Elle apportait enfin quelque clarté où tout n'était que confusion ; elle était simple et précise.

D'ailleurs elle n'allait pas tarder à recevoir, en apparence tout au moins, de l'expérimentation une confirmation éclatante.

Recherches expérimentales

Les précurseurs de Mering et Minkowski. — De même que Lancereaux avait eu des précurseurs sur le terrain anatomo-pathologique, von Mering et Minkowski en eurent sur le terrain expérimental. Il faut avouer qu'ils ne furent pas heureux.

Nous avons vu les tentatives de Haller (cité par Bouchardat), de Bouchardat et Sandras (*loc. cit.*).

Konrad Brunner (18), Claude Bernard (11), Bérard et Collin (9), Senn, Martinotti (98) ou bien eurent des morts rapides ou bien firent des ablations si incomplètes qu'elles furent sans effet et on pensait que le pancréas pouvait être remplacé par d'autres glandes.

Convaincu que l'extirpation totale est impossible à cause de la présence des vaisseaux dont la ligature entraîne la nécrose du duodénum, Claude Bernard eut recours pour détruire la glande aux injections intra-

canaliculaires. Il injectait de l'huile sous pression dans les canaux pancréatiques du chien et plus tard, les liait et les coupait. Mais les animaux moururent pour la plupart de péritonite au deuxième ou troisième jour. Chez deux animaux plus longtemps vivants, il n'y eut pas de glycosurie.

D'autres recherches sur des chiens, chats, lapins de Schiff (134), Paulow (112), Arnozan et Vaillard (4). Vassale (142), donnèrent des résultats identiques. Ces expérimentateurs firent dans les canaux des injections de paraffine ou de glycérine, lièrent et coupèrent ceux-ci, sans provoquer de glycosurie. Plusieurs de ces animaux sont restés vivants et ont pu être observés 400 jours après l'opération.

Toutes ces expériences ne semblaient guère favorables à l'idée d'un rapport entre le diabète et la fonction pancréatique. Tous les observateurs et expérimentateurs précités étaient d'ailleurs convaincus que le pancréas ne peut agir dans l'organisme que par le suc qu'il sécrète. L'idée n'était venue à personne que cette glande pût avoir quelque autre fonction encore inconnue. Brown-Séquard n'avait pas encore attiré l'attention sur les sécrétions internes.

Mering et Minkowski. — Ainsi personne n'était encore parvenu à provoquer par une opération sur le pancréas une glycosurie durable lorsqu'en 1889 Mering et Minkowski (104) annoncent dans une courte note d'abord, puis dans un travail plus considérable, qu'ils avaient pu reproduire expérimentalement le diabète chez le chien par extirpation totale du pancréas.

Le diabète qu'ils obtiennent commence peu de temps après l'opération. Il se traduit par de la glycosurie, de la polyurie, de la polyphagie, de la polydypsie, un amaigrissement très prononcé. Un de leurs chiens, à jeun depuis quarante-huit heures éliminait 50 à 60 grammes de sucre par litre d'urine. Un chien de 8 kilogrammes soumis à une alimentation exclusivement carnée excrétait par jour près d'un litre d'urine renfermant 60 à 80 grammes de sucre. Lorsqu'on fait ingérer du glucose, la plus grande partie du sucre se retrouve dans l'urine.

L'urine de ces chiens renferme de l'acétone.

La proportion du sucre du sang est très augmentée, 3 ‰ dans un cas, 4,6 dans un autre cas, au lieu de 0 gr. 80 à 1 gramme, chiffre normal. Le glycogène des organes disparaît. Chez un chien diabétique depuis quatre semaines et sacrifié en pleine digestion de viande, ils ne peuvent déceler de glycogène ni dans le foie ni dans les muscles.

Le ganglion solaire n'est pas lésé pendant l'opération ; il faut, disent-ils, considérer le diabète comme la conséquence directe de l'extirpation du pancréas.

La transfusion du sang d'un chien diabétique dans la veine d'un chien sain n'est pas suivie chez ce dernier de glycosurie.

Telles sont les constatations de Mering et de Minkowski au cours de leurs premières expériences.

Lépine. — Lépine (86), puis Hédon (61) confirment bientôt ces résultats et, dès cette époque, Lépine émet

le premier l'idée que le pancréas est une « sorte de glande vasculaire sanguine ».

Minkowski semble cependant revendiquer la priorité de cette conception (*Arch. f. exp. path. supp.*, 1908) ; il avait bien parlé de fonction spécifique de l'organe, mais n'avait pas précisé davantage.

De tous côtés surgissent alors des travaux confirmant la découverte de Mering et Minkowski.

Sandmeyer. — En Allemagne Sandmeyer (129) reprend les expériences des auteurs précédents. Il pratique l'opération en un temps et décrit minutieusement sa technique, insistant déjà particulièrement sur la nécessité de poursuivre et de disséquer à travers la glande les vaisseaux pancréatico-duodénaux supérieurs, si on veut éviter le sphacèle du duodénum.

Sur 29 extirpations totales, il y eut, sauf dans deux cas, glycosurie persistante. De ces deux chiens, le premier mourut 1 jour 1/2 et le second 2 jours 1/2 après l'opération. La survie oscilla entre 1 jour 1/2 et 15 jours. Le sucre apparaît dans l'urine, dit-il, assez longtemps après l'opération (68 heures).

L'auteur explique donc par la trop courte survie l'absence de l'élimination de sucre, chez deux de ses animaux. Comme Hédon et Gley, il observe, dit-il, chez la plupart de ses animaux, des intervalles de temps où la glycosurie fait défaut, pour reprendre ensuite. Très souvent le sucre manque peu de temps avant la mort. Il trouve chez quelques-uns de ses animaux une quantité assez forte d'ammoniaque urinaire (0 gr. 982, 1 gr. 305 en 24 heures).

Contrairement à ce que prétendent Mering et Minkowski, Sandmeyer ne trouve qu'à l'état de traces l'acétone et l'acide diacétique et ne parvient pas à déceler d'acide oxybutirique dans l'urine de ses animaux.

A l'autopsie, il constate l'absence complète ou presque complète du glycogène du foie ou des muscles. A la suite de Mering et Minkowski, il constate la dégénérescence graisseuse massive du foie, des reins et même de la musculature striée tout entière, modifications apparaissant trois jours après l'opération et pouvant, au bout de cinq jours, avoir atteint son maximum.

Dans les reins en particulier, Sandmeyer trouve de la graisse dans l'épithélium et la lumière des tubes droits et des tubes contournés, dans la capsule du glomérule et *dans quelques gros vaisseaux*. A l'occasion de cette constatation, Sandmeyer ajoute en note : « Je profite de cette occasion pour dire que j'ai trouvé de grosses quantités de grandes et petites gouttes de graisse dans les différents gros vaisseaux rénaux d'un diabétique, mort dans le coma. »

Nous verrons plus tard toute l'importance de ces constatations en décrivant les résultats de l'autopsie d'un de nos animaux.

Il remarque que dans toutes ces cellules remplies de graisse, le noyau a gardé ses affinités tinctoriales et que le protoplasme est normal ; il s'agit donc de surcharge et non de dégénérescence.

Sandmeyer n'ose rattacher fermement cette surcharge graisseuse à la suppression du pancréas et il se demande

le rôle que doivent jouer *les suppurations étendues* qu'il rencontre en général chez ses animaux.

Sur cinq extirpations partielles que Sandmeyer relate dans ce premier travail, la glycosurie fit toujours défaut ; il remarqua seulement, lorsque étaient liés les canaux excréteurs de la glande, de la boulimie avec amaigrissement.

Il annonce pour un prochain travail l'histoire de deux de ses animaux observés pendant huit mois et quatre mois. C'est le travail sur les glycosuries de longue durée et progressives expérimentales qui devait paraître deux ans plus tard et attacher le nom de Sandmeyer à cette forme de diabète expérimental.

Nous aurons plus tard à l'analyser. En France, physiologistes et médecins se passionnèrent pour cette grosse question du diabète pancréatique qui était d'origine bien française.

Nous avons mentionné les travaux de Lépine. Ceux de Hédon (61) sont très considérables et s'étendent sur plusieurs années.

Hédon. — D'abord il confirme les conclusions de Mering et Minkowski en montrant que, dans tous les cas d'ablation totale, on obtient *sans exception* un diabète avec glycosurie, polyurie, polyphagie, polydypsie durant jusqu'à la mort. Le sucre passe dans l'urine très rapidement dans la plupart des cas ; la glycosurie atteint son maximum au bout de trois ou quatre jours, sans que l'animal prenne aucun aliment et s'élève fréquemment à 8 et 10 %.

Le sucre disparaît totalement de l'urine vingt-quatre

ou quarante-huit heures avant que l'animal ne succombe.

Avec Azémar, il trouve d'une façon constante chez ces animaux de l'acétone et souvent de l'acide β oxybutyrique.

La survie est de vingt ou trente jours.

Au point de vue technique, Hédon opérait d'abord en un temps. Désirant obtenir des diabètes à leur maximum d'intensité, il s'est efforcé de séparer le pancréas de l'intestin et de placer ses ligatures aussi près que possible de celui-ci ; cette manœuvre qui prive l'intestin de sa vascularisation expose à la nécrose, si l'on n'a pas soin de libérer aussi loin que possible les vaisseaux pancréatico-duodénaux supérieurs.

Plus tard, surtout lorsqu'il connut et eut répété l'expérience fameuse de la greffe pancréatique, Hédon préconise l'extirpation du pancréas en deux temps. Au cours de la première opération, il laisse un fragment facilement accessible de la glande, comme le conseillait déjà Minkowski, ou même le place sous la peau en faisant une greffe.

L'animal ne devenant pas diabétique évite les suppurations, les éventrations qui surviennent si fréquemment chez les glycosuriques. Les désordres opératoires étant réparés, une opération facile et sans gravité permet d'enlever le fragment laissé en place ou transplanté. Aussitôt le diabète éclate.

Hédon a fait aussi des ablations en deux temps d'une autre façon, dans le but de faciliter le développement des anastomoses des vaisseaux intestinaux et d'éviter la nécrose. Dans un premier temps il enlève la portion

descendante du pancréas et lie même l'artère pancréatico-duodénale. Dans un deuxième temps il complète l'extirpation.

Il a fait enfin des ablations du pancréas après injections sclérosantes intra-canaliculaires. Il remarque que les injections de corps gras dans les conduits excréteurs du pancréas ne provoquent pas de glycosurie ou causent seulement une glycosurie passagère et de peu d'importance, fait anciennement connu (expériences de Claude Bernard et Schiff) et de nouveau constaté depuis par Gley, puis Thiroloix.

Thiroloix. — Thiroloix dans sa thèse (1892) a montré que la ligature des canaux pancréatiques ne produit pas de glycosurie ou seulement une glycosurie très passagère. Dans un cas où le cours normal du suc pancréatique ne s'était certainement pas rétabli, il a vu ce fait curieux et observé depuis par plusieurs auteurs que « l'assimilation se faisait bien; il n'y avait pas de selles graisseuses. »

Il détermine ensuite des atrophies totales de la glande, en injectant dans les canaux de l'huile, tenant en suspension du charbon ou du bitume de Judée en suspension dans de l'essence de térébenthine. A la suite de ces injections qui déterminent des atrophies complètes avec disparition de tout le tissu acineux, on observe d'abord de la polyphagie avec amaigrissement, fèces graisseuses; puis tout rentre dans l'ordre; les troubles digestifs cessent. Jamais on n'observe de glycosurie. Une glycosurie assez importante apparaît cependant durant quelques jours, lorsqu'on sectionne ces glandes scléro-

sées ou qu'on en pratique des extirpations peu étendues. Chez ces chiens non glycosuriques, après injections intra-canaliculaires sclérosantes, les reliquats glandulaires qu'on a pu trouver à l'autopsie pesaient 1 gr.50, 2 gr. 50, 4 grammes.

A la suite d'ablations partielles de pancréas normaux ou de simples sections, l'auteur eut des glycosuries parfois assez durables, mais toujours transitoires (six jours dans un cas, malgré l'apparition d'une péritonite qui emporta l'animal). Ces expériences se sont terminées par la mort des animaux en un temps assez court. Il est probable que la glycosurie aurait régulièrement disparu, s'ils avaient survécu assez longtemps.

Dans un cas, Thiroloix a observé, après ablation de la portion verticale du pancréas, une glycosurie très passagère ; après sa disparition, l'amaigrissement de l'animal continue à s'accentuer ; il présentait de la polyurie, de la polyphagie, de la polydypsie et de l'azoturie et succomba dans le marasme.

Hédon avait observé un cas analogue de diabète insipide azoturique, après injection de paraffine dans le canal de Wirsung.

Thiroloix a pratiqué enfin des extirpations totales pancréatiques qui l'ont conduit à des résultats tout à fait identiques à ceux de von Mering et Minkowski. Il pratique en général l'ablation du pancréas en deux temps : dans un premier temps, ligature les canaux pancréatiques et résection de la portion verticale, jusqu'au delà du point d'abouchement des canaux dans l'intestin ; dans un deuxième temps (15 jours environ après),

il amène par traction l'extrémité splénique dans la plaie opératoire, pratique entre le duodénum et la portion restante de la tête du pancréas deux ligatures et coupe en dessous les deux fils.

Il obtient en général une glycosurie à apparition rapide (quelques heures après l'opération) avec polyurie, polyphagie, polydypsie, amaigrissement très rapide survenant presque comme symptômes de début, présence d'acétone et d'acide oxybutyrique dans l'urine. La durée de l'évolution a varié de une semaine à quatre-vingt-un jours, quatre-vingt-un jours dans un cas où des fragments glandulaires avaient été intentionnellement laissés dans la concavité gastro-duodénale. Le taux de la glycosurie a été en général assez modéré (0 gr. 5 à 4 ou 5 grammes °/₀) et assez irrégulier. Dans la plupart de ces expériences, l'ablation pancréatique a été presque totale, mais évidemment avec quelques reliquats glandulaires, plusieurs fois constatés à l'autopsie.

Une fois la glycosurie ne s'est montrée que tardivement, le septième jour, bien que l'ablation eût été totale. Une fois elle a fait défaut ; mais l'animal est mort le cinquième jour, n'ayant pris aucune nourriture.

De ces faits expérimentaux : absence de glycosurie après atrophie complète de la glande; apparition de la glycosurie après simple section de la glande ; irrégularité dans la marche de la glycosurie, après ablation totale et intensité de l'amaigrissement et de l'azoturie traduisant une perturbation nutritive difficilement explicable, Thiroloix conclut que le diabète pancréatique est dû non à la suppression d'une fonction propre de la

glande, mais à une irritation du plexus solaire et de ses branches. Il croit voir dans un certain nombre de cas une hypertrophie des ganglions semi-lunaires.

La greffe pancréatique. — Mais dans cette même année 1892, une expérience nouvelle allait modifier la manière de voir de tous ceux qui considéraient encore le diabète pancréatique comme dû à l'absence dans l'intestin du suc pancréatique, ou comme lié à quelque irritation nerveuse mal définie.

Minkowski en février 1892 avait réussi à transplanter sous la peau de l'abdomen la portion descendante de la glande, en lui conservant son pédicule vasculaire inférieur. Dans un second temps, il enlevait le reste du pancréas ; la glycosurie n'apparaissait pas. Elle n'apparaissait pas non plus lorsqu'on sectionnait le pédicule mésentérique de cette glande, en respectant seulement l'artère. Mais lorsqu'on enlevait ce moignon glandulaire pourtant sclérosé, réduit à une petite tumeur de consistance ligneuse, la glycosurie apparaissait, et un diabète grave et continu évoluait jusqu'à la mort de l'animal.

Dans la séance du 9 avril 1892 à la Société de Biologie, Hédon rapporte l'expérience de Minkowski et annonce qu'il a réussi la greffe, sans l'avoir encore complétée par l'extirpation totale.

Thiroloix, le 1er juillet 1892 (Soc. Anatomique de Paris) rapporte une expérience de greffe complètement réussie, avec extirpation totale du pancréas et diabète survenant seulement après l'ablation de la greffe.

Le 23 juillet, Gley et Thiroloix (55) communiquent

de nouvelles expériences de greffe et dans cette même séance Hédon rapporte l'observation typique d'un animal à qui il avait greffé la portion descendante du pancréas sous la peau. Dans un second temps, il enlève le reste du pancréas : glycosurie qui dure deux jours et disparaît. Lorsqu'il enlève la greffe, la glycosurie s'établit permanente.

Il conclut en disant que l'on doit considérer maintenant la théorie du pancréas, glande vasculaire sanguine comme solidement établie.

Expériences confirmatives dans la série animale

Les expériences d'ablation totale du pancréas ont été pratiquées avec des résultats à peu près identiques chez différents mammifères. L'expérience aurait même été faite involontairement chez l'homme. A la suite d'une dépancréatisation chirurgicale, survint un diabète à issue mortelle (cas de Bull de New-York cité par Saundby).

L'expérience a donné des résultats positifs chez le chat (Minkowski, Hédon) ; chez le porc (Minkowski), chez le singe.

Chez les oiseaux et chez les animaux à sang-froid, les résultats ont été assez contradictoires. Chez les oiseaux, Minkowski n'obtient pas de glycosurie, fait confirmé par Weintraud et Langendorf.

Kausch, enlevant à des canards et à des oies le pancréas et le duodénum, opération nécessaire selon cet auteur pour faire la pancréatectomie totale chez ces animaux, observe des hyperglycémies très marquées,

mais pas fatalement accompagnées de glycosurie. Il faudrait donc admettre ou que le rein des oiseaux est moins perméable que celui des mammifères, ou que le sucre est engagé dans des combinaisons chimiques moins facilement dissociables.

Chez la grenouille, Minkowski ne parvient pas à déterminer la glycosurie. Macruse (96) l'a produite dans un certain nombre de cas par ablation du pancréas; mais Pfluger l'accuse de traumatiser gravement la cavité péritonéale et de fausser ainsi les conclusions qu'on pourrait tirer de ses résultats.

Capparelli provoque deux fois sur onze la glycosurie chez les anguilles. Ces animaux se comportent évidemment tout autrement que les mammifères.

Ainsi les innombrables expériences des physiologistes semblaient confirmer pleinement les idées de Lancereaux. Non seulement l'ablation du pancréas reproduisait le diabète comme le déterminaient chez l'homme les lésions pancréatiques rencontrées à l'autopsie des diabétiques, mais encore l'évolution de la maladie se montrait à peu près la même chez l'homme et chez l'animal. Chez l'un comme chez l'autre, lorsque le diabète est d'origine pancréatique, c'est la même évolution progressive et continue, la même marche rapidement fatale avec amaigrissement et dénutrition, la même irréductibilité de la glycosurie qui ne cède ni au régime exclusivement carné, ni même au jeûne prolongé, dans bien des cas, les mêmes troubles digestifs, puisque Lancereaux avait signalé déjà chez ses diabétiques des déjections alvines spéciales.

Pourtant dès le début les objections se multiplièrent, sans ébranler d'ailleurs la conviction de la grande majorité des médecins qui restaient fidèles à la théorie de Lancereaux devenue classique. Cette théorie, cette classification du diabète en deux formes, dont la forme grave porte aussi le nom de diabète pancréatique, se retrouve encore aujourd'hui dans la plupart des traités classiques. Actuellement pourtant elle paraît fortement ébranlée.

Les objections faites ont été d'ordre anatomique et d'ordre expérimental.

Dès 1881 et 1882 Baumel (8) voulait déjà étendre le rôle du pancréas dans le diabète au delà des limites que lui avait assignées Lancereaux. Trouvant à l'autopsie de diabétiques gras des scléroses pancréatiques, il voulait rattacher toute espèce de diabète à une lésion pancréatique.

Depuis, beaucoup d'autres auteurs firent des constatations identiques et au Congrès de médecine de 1900, le Professeur Bouchard lui-même trouvant la théorie de l'origine pancréatique du diabète fort conciliable avec celle qu'il avait toujours soutenue du ralentissement de la nutrition, tendait à reconnaître à la plupart des diabètes une origine pancréatique.

Par contre d'autres auteurs, physiologistes et anatomopathologistes attaquèrent en sens inverse la classification de Lancereaux. Pour eux :

1° L'ablation totale du pancréas ne produit pas fatalement le diabète.

2° Le diabète expérimental n'a que de lointains rap-

ports avec le diabète humain : il nécessite en effet la totale ou presque totale disparition du pancréas, ce qui se trouve bien rarement réalisé en pathologie humaine ; il évolue avec une rapidité et une gravité que le diabète humain ne réalise jamais.

3° Le pancréas ne joue pas dans la pathologie du diabète un rôle privilégié ; d'autres glandes entrent en jeu dans cet acte compliqué qu'est le métabolisme des hydrates de carbone. Toutes ces glandes sont entre elles dans un état d'équilibre qui peut être troublé par une lésion d'une quelconque d'entre elles.

4° Il est fréquent d'observer l'absence complète de glycosurie au cours d'affections détruisant presque complètement ou lésant gravement le pancréas.

5° Fréquents sont les cas de diabète signalés, à l'autopsie desquels le pancréas s'est montré absolument sain.

Objections d'ordre expérimental faites à la doctrine classique, de LANCEREAUX, de MERING et MINKOWSKI.

Première objection

L'ablation totale du pancréas ne produit pas fatalement le diabète

Parmi ceux qui ont nié que l'ablation totale du pancréas soit constamment suivie de glycosurie, il faut citer de Renzi et Reale (12), de Dominicis (33). Ce dernier auteur soutenait dès le début que le diabète n'est pas

constant après ablation totale du pancréas. Hédon s'est élevé vivement contre de telles conclusions. « De Dominicis, dit-il, ne semble pas se douter de ce fait que bien souvent un reliquat pancréatique, même minime, suffit pour empêcher l'apparition de la glycosurie; certaines anomalies de ses observations semblent bien prouver qu'il n'a fait que des extirpations très incomplètes ».

Lombroso (92) reprend les mêmes arguments pour combattre les conclusions de de Dominicis. « Si l'on considère, dit-il, que cet expérimentateur a fait l'extirpation pancréatique totale chez des lapins, animaux chez lesquels en général cette expérience est considérée comme impossible, on peut logiquement supposer que de Dominicis n'attribue pas au mot extirpation totale sa vraie valeur. »

Récemment de Dominicis (33) apporte les résultats de nouvelles expériences destinées à défendre son hypothèse ancienne. Si, pense-t-il, l'extirpation pancréatique est suivie quelquefois de glycosurie, ce n'est pas que le pancréas possède quelque fonction spécifique dans le métabolisme des hydrates de carbone, c'est simplement parce que cette opération détermine en général des troubles digestifs graves; le diabète dans ces conditions doit dépendre d'une résorption de poisons qui se forment aux dépens des aliments restés non digérés par absence de sécrétion externe.

Il cherche à montrer que des injections d'extraits de matières fécales d'animaux dépancréatés à des animaux sains les rendaient glycosuriques, tandis que des injections d'extraits de matières fécales d'animaux normaux

seraient sans influence. Dans ce récent travail, il annonce qu'il a produit une glycosurie longue et grave par l'injection des sécrétions duodénales de chiens dépancréatés.

Lombroso qui le cite longuement reproche à de Dominicis de n'avoir pas fait d'expériences de contrôle, en injectant des sécrétions duodénales de chiens normaux. Il ajoute qu'en admettant même que le fait soit exact, il n'est pas prouvé que ces produits de décomposition produisent les mêmes effets introduits dans le torrent circulatoire ou résorbés par la muqueuse duodénale.

L'expérience de la greffe pancréatique ne parvient à convaincre de Dominicis qu'il doit exister une fonction pancréatique autre que la fonction digestive.

Si la greffe, dit-il, empêche la glycosurie, c'est que l'écoulement du suc pancréatique vers l'intestin se rétablit par des canaux de nouvelle formation ; c'est en somme parce qu'il n'y a pas de troubles digestifs nets qu'il n'y a pas de glycosurie.

Cette objection se fonde sur un fait d'observation exact et très intéressant, vérifié par différents physiologistes (Abelmann, Hédon, Sandmeyer, Pfluger, Lombroso). Lorsque les canaux pancréatiques sont liés ou qu'un fragment glandulaire reste dans le péritoine ou sous la peau, distant de l'intestin, la résorption des aliments et surtout des graisses se fait d'une façon très satisfaisante, tandis qu'elle est troublée après l'extirpation totale. Il est cependant bien difficile d'admettre avec de Dominicis qu'un fragment de glande distant de l'intestin, sclérosé, puisse déverser dans l'intestin un produit de sécrétion actif.

Lombroso, pour expliquer ce fait, suppose que le pancréas agit sur la résorption des substances alimentaires non seulement par sa sécrétion externe, mais aussi par sa sécrétion interne. Abelmann, Rosenberg, Pfluger admettent que le suc pancréatique ne pouvant plus s'écouler à l'extérieur est résorbé, puis excrété par l'intermédiaire des glandes intestinales. Quoi qu'il en soit, dit Lombroso, on ne peut admettre que ce soient uniquement les troubles digestifs consécutifs à l'ablation du pancréas qui causent la glycosurie. Il suffit, pour combattre cette hypothèse, de rappeler l'expérience de Sandmeyer qui, nourrissant des animaux dépancréatés avec du pancréas frais, voit leurs troubles digestifs s'amender, tandis qu'augmentait la glycosurie.

Après de Renzi et Reale, de Dominicis, d'autres expérimentateurs mettent en doute la constance du diabète après ablation du pancréas.

Sur 200 pancréatectomies totales, Suner et Turro (de Barcelone) (137) auraient vu souvent la glycosurie faire défaut ou se réduire à une simple glycosurie alimentaire.

M. Ramon (118) dans ses expériences d'extirpation totale voit la glycosurie s'établir constamment, mais légère ; 8 grammes ; 12 grammes ; 7 grammes ; 28 grammes ; 8 grammes ; 10 gr. 25 pour 1000. Et pourtant pour réaliser plus sûrement l'extirpation totale du pancréas sans avoir cette complication, si fréquente selon lui, le sphacèle du duodénum, il avait employé la technique préconisée par Sauvé : ablation du pancréas et du duodénum après gastro-entéro-anastomose et cholécysto-entéro-anastomose.

D'autre part, ses animaux n'ont jamais survécu plus de cinq jours ; la plupart sont morts au bout de quelques heures, vingt-quatre heures, quarante-huit heures, et M. Ramond en conclut « que le diabète, c'est-à-dire la glycosurie permanente à longue évolution par ablation totale du pancréas est expérimentalement impossible. Le diabète humain ne ressemble pas aux glycosuries expérimentales par extirpations partielles ou totales du pancréas... Le diabète uniquement pancréatique est donc à démontrer, tant au point de vue clinique qu'au point de vue expérimental. »

Notons en passant que Sauvé n'a lui-même jamais obtenu par cette opération de survies suffisantes pour permettre des conclusions physiologiques. Nous nous demandons s'il ne faut pas mettre la mort rapide des animaux et le taux si peu élevé de la glycosurie sur le compte du shock opératoire qui doit fatalement suivre de telles opérations.

Récemment, Hédon, surpris sans doute par les résultats discordants obtenus par quelques expérimentateurs est revenu sur ce point (*Société de Biologie*, 24 avril 1909). Nous croyons devoir citer textuellement ses paroles ; car il donne avec beaucoup de précision les conditions essentielles que doit remplir une expérience, pour qu'on puisse la considérer comme réussie et en tirer des conclusions.

« Les divergences de certains auteurs, dit-il, doivent tenir aux difficultés que tout expérimentateur, abordant pour la première fois cette étude, rencontre pour réaliser une expérience absolument correcte. C'est pour-

quoi il ne sera pas superflu de préciser une fois de plus les règles de cette expérience, qui, lorsqu'elle est réussie, donne des résultats toujours identiques.

« Le résultat n'est valable que si l'animal privé de son pancréas ne présente aucun trouble autre que celui qui résulte du déficit de la fonction pancréatique. Il faut donc éliminer tous les cas compliqués de suppuration, de péritonite plus ou moins localisée, d'abcès enkysté le long du duodénum, etc...

« Un chien en bon état de nutrition, privé de la totalité de son pancréas, ne doit maigrir ou se cachectiser que lentement ; il doit être vorace et éliminer chaque jour une grande quantité de sucre, quoique nourri exclusivement de viande ou même à jeun. S'il est abattu, si sont appétit n'est pas augmenté, s'il n'élimine que peu ou point de sucre, s'il se cachectise très rapidement, c'est qu'il existe quelque complication entravant l'évolution normale du diabète. »

Pour arriver à ce résultat et éviter les suppurations, Hédon recommande l'opération en deux temps avec greffe, au cours de la première opération, du processus uncinatus sous la peau, greffe qui est enlevée dans un deuxième temps.

Deuxième objection

Le diabète expérimental n'a que de lointains rapports avec le diabète humain ; il nécessite la totale ou presque totale disparition du pancréas, ce qui se trouve bien rarement réalisé en pathologie humaine ; il évolue avec une rapidité et une gravité qu'on ne rencontre jamais dans le diabète humain.

Nous avons vu que M. Ramond proclame l'impossibilité de reproduire expérimentalement une glycosurie permanente à longue évolution. Dans ses expériences, toutes les fois qu'il est resté un lambeau de pancréas, la glycosurie n'a jamais été durable ; il n'y a pas eu diabète : « On ne s'explique pas encore ces cas de diabète permanent (diabète de Sandmeyer), après ablation partielle de la glande. »

Lesné et Dreyfus (1906) avaient proclamé la nécessité, pour obtenir par ablation pancréatique une glycosurie intense et durable, de pratiquer une extirpation absolument totale. Ils obtiennent des survies de douze à quinze jours, une fois vingt-deux jours.

M. Carnot (« Pancréas », *Traité Gilbert et Thoinot*, tome XX) s'exprime ainsi : « Le diabète pancréatique expérimental est un diabète très grave, bien que *la glycosurie soit modérée ;* on observe des phénomènes de cachexie rapide provoquant la mort en trois semaines. Le diabète maigre humain est un diabète avec énorme glycosurie et les phénomènes généraux, bien

que rapides, n'ont aucun rapport avec les précédents. D'autre part, dans aucun diabète pancréatique humain on ne constate la suppression *totale* du tissu pancréatique, condition nécessaire pour provoquer le diabète expérimental. »

Ces quelques citations prouvent qu'aujourd'hui encore les faits de Minkowski, Sandmeyer, Hédon, de diabète prolongé par extirpation partielle sont considérés comme des faits tout à fait exceptionnels et inexpliqués.

Nous n'insisterons pas sur ce point, le but principal de notre travail expérimental étant de répondre à cette objection.

Troisième objection

Le pancréas ne joue pas dans la pathogénie du diabète un rôle privilégié. Bien d'autres glandes exercent une action dans le métabolisme des hydrates de carbone. Elles sont entre elles dans un état d'équilibre qui peut être troublé par une lésion d'une quelconque d'entre elles.

Avant la découverte du diabète pancréatique, on connaissait déjà une glycosurie expérimentale, la glycosurie par piqûre bulbaire de Claude Bernard.

De Renzi et Reale prétendent que si le diabète est inconstant après ablation totale du pancréas, il peut succéder à l'ablation d'autres glandes et en particulier des glandes salivaires.

Kulz et Falkenberg en 1891 (72 *bis*), Gley obtiennent

par extirpation du corps thyroïde (13 fois sur 20 chiens) de la glycosurie, ordinairement passagère, quelquefois durant jusqu'à la mort. D'autre part on a observé, ce qui est rare, des glycosuries chez des myxœdémateux (Osler, Gordon, Apert, Parisot) et aussi, ce qui semble beaucoup plus fréquent, chez des basedowiens. Lépine (86) réunit un assez grand nombre d'observations de basedowiens glycosuriques. Il s'agit en général de glycosuries intenses et durables.

Parisot (109) essaye d'expliquer ce fait curieux que l'on puisse observer la glycosurie et dans le syndrome d'insuffisance et dans le syndrome d'hyperfonction tyroïdienne.

Dans le premier cas la glycosurie serait liée à une insuffisance dans le fonctionnement des divers organes, surtout du foie et de l'intestin ; dans le second, la glycosurie serait produite directement par la glande thyroïde agissant par sa sécrétion interne.

Blum (12) en 1901 découvre la glycosurie par injection d'extrait de capsule surrénale. C'est l'adrénaline qui possède cette propriété bien connue actuellement de provoquer la glycosurie.

Les relations de l'hypophyse et de la glycosurie ont été étudiées par Loeb (90), Caselli (23), Hansemann (58), Hinsdale, Launois et Roy (82). De nombreuses observations ont été rapportées d'acromégaliques glycosuriques ou même grands diabétiques (Lépine, Naunyn, Marinesco, Ravaut, Achard et Lœper, du Mesnil, Grenet et Thanon, Chadbourne, Schlesinger, Rudish, Fraenkel, Lancereaux, Ferwurschin et Faworski,

Widal, Herxheimer, etc...). Caselli qui a fait des expériences sur ce sujet se demande s'il ne s'agit pas simplement d'un diabète nerveux relevant de la compression du tuber cinereum.

Il ne faut pas oublier le foie parmi ces glandes auxquelles on a fait jouer un grand rôle dans la pathogénie du diabète. La découverte de sa fonction glycogénique avait amené Claude Bernard à lui accorder la plus large part dans la production de cette maladie. L'école de M. Gilbert lui reconnaît un rôle prédominant, qu'il agisse par défaut, en n'arrêtant pas les hydrates de carbone alimentaires (anhépathie), ou par excès, en transformant trop de glycogène (hyperhépathie).

Le duodénum lui-même a été considéré comme un organe dont le rôle serait important dans la production du diabète, que ce rôle s'exerce ou non par l'intermédiaire du pancréas.

Pfluger a obtenu des glycosuries chez la grenouille par ablation du duodénum sans toucher au pancréas. Zack a vu la glycosurie apparaître chez deux malades dont la muqueuse duodénale avait été détruite par injection de substances caustiques (potasse, acide chlorhydrique) alors que le pancréas était intact ; dans un autre cas d'empoisonnement par la chaux vive avec destruction de la muqueuse œsophagienne et stomacale, et duodénum intact, il n'a pas observé de glycosurie.

Herlitzka (62) en injectant dans le duodénum de la grenouille de la nicotine mélangée à de la vaseline pour paralyser les cellules sympathiques de la paroi duodénale provoque constamment de la glycosurie, tandis que,

sous la peau, la nicotine ne détermine qu'exceptionnellement une glycosurie très passagère.

René Gaultier (48), chez des chiens a détruit avec un crayon de nitrate d'argent la plus grande partie de la muqueuse duodénale sur une longueur de 10 centimètres. Le premier animal a eu une glycosurie forte (environ 10 gr. par litre) qui a duré jusqu'à la mort (4 jours). Le second a eu une glycosurie très faible, 3 à 4 grammes par litre, qui est apparue cinq jours après l'opération.

De Renzi et Reale avaient déjà signalé de la glycosurie permanente chez des chiens après résection partielle du duodénum.

A voir son rôle partagé par tant d'autres organes, il semble que le pancréas ait un peu perdu de l'importance que lui accordaient les premiers observateurs dans la pathogénie du diabète.

A l'heure actuelle beaucoup d'auteurs tendent à considérer cette maladie comme une sorte de syndrome polyglandulaire. L'état normal serait un état d'équilibre entre ces différentes glandes ; cet état d'équilibre pourrait être rompu par une affection d'une quelconque d'entre elles, affection entraînant rapidement des modifications du côté des autres glandes associées.

C'est à une conclusion de ce genre qu'arrive Pfluger quoique défenseur de la théorie nerveuse du diabète : « L'excitation des nerfs du pancréas, des glandes salivaires, des thyroïdes a un rapport spécifique avec la fonction des centres nerveux saccharifiques. Ces organes, comme les muscles, sont en état de collaborer eux-

mêmes à la satisfaction de leurs besoins. » Il ne reconnaît pas au pancréas une place exceptionnelle.

Parmi les auteurs qui au nom cette fois de la théorie glandulaire du diabète soutiennent cette conception polyglandulaire, il faut citer Lorand.

Lorand (94) étudie surtout le rôle de la thyroïde dans le diabète et les rapports qui lient fonctionnellement cette glande au pancréas. Il considère le diabète, l'obésité, la goutte, comme des maladies par ralentissement de la nutrition ; mais ce ralentissement serait causé par des altérations glandulaires multiples, la glande thyroïde accupant la première place.

Avec Minkowski, il montre que, lorsqu'on rend des chiens diabétiques par extirpation pancréatique, on trouve à leur autopsie une glande thyroïde en hyperactivité avec hypersécrétion de substance colloïde. Extirpant la thyroïde de chiens rendus diabétiques par ablation du pancréas, il remarque dans tous les cas la disparition du diabète (il ne retrouve plus même de traces de sucre). Il pense donc qu'il doit exister une sorte d'antagonisme physiologique entre le pancréas et la thyroïde. Il s'explique ainsi qu'une alimentation excessive même carnée, prédispose au diabète ; car si les hydrates de carbone ingérés en excès altèrent le pancréas (Ssobolew), l'alimentation carnée est une condition d'hyperactivité de la thyroïde.

C'est surtout pour les surrénales que l'on a soutenu l'existence d'un antagonisme physiologique et même chimique entre leur produit de sécrétion, l'adrénaline, et le pancréas.

Blum supposait que l'extrait surrénal provoque la glycosurie en agissant sur le foie. Herter suppose qu'il agit sur le pancréas ; en badigeonnant le pancréas avec de l'adrénaline, il provoque la glycosurie. La présence du pancréas serait donc nécessaire à la production de la glycosurie adrénalinique.

Lépine montre par plusieurs expériences qu'il n'en est rien ; injectant de l'adrénaline à des chiens qui viennent d'être dépancréatés, il voit la glycosurie adrénalinique se produire et précéder l'apparition du diabète pancréatique. D'ailleurs, aujourd'hui on admet en général que l'adrénaline provoque par elle-même la glycosurie (peut-être en agissant sur le système nerveux) et que le pancréas, loin d'être nécessaire à son action, tendrait au contraire à la neutraliser.

C'est Zuelzer (150) qui appela le premier l'attention sur cet antagonisme. Il parvint dans la suite à préparer des extraits pancréatiques dont l'injection empêchait l'apparition de la glycosurie adrénalinique.

Lœwi prétendit de cette conception tirer un procédé de diagnostic ; il suppose que l'adrénaline et le produit de sécrétion interne pancréatique ont sur le système sympathique des actions opposées ; chez l'animal dépancréaté, l'instillation d'une goutte d'adrénaline amènerait la mydriase, alors qu'elle est sans action sur l'animal normal, chez lequel son pouvoir est neutralisé par l'action contraire de l'extrait pancréatique. Ce procédé de diagnostic serait applicable à l'homme et permettrait dans les cas de diagnostic douteux de mettre en évidence une lésion pancréatique latente.

Ce signe de Lœwi a été battu en brèche ces derniers temps et la majorité des auteurs de tous pays s'accordent pour ne lui reconnaître aucune valeur. Moro le considère comme un symptôme non spécifique d'un état d'excitation du système nerveux sympathique. Au Congrès français de médecine de 1910, Marcel Labbé et Vitry considèrent également cette réaction comme dépourvue de valeur diagnostique.

Une expérience de Frouin (45 *bis*) plaiderait en faveur de cet antagonisme physiologique entre le pancréas et les surrénales.

Chez deux chiens, il a pratiqué en deux temps et à vingt jours d'intervalle l'ablation d'une capsule et des deux tiers de l'autre. Un mois après, il a fait une extirpation partielle du pancréas et deux mois plus tard a enlevé le reste du pancréas. Les deux animaux ont survécu, l'un seize jours et l'autre vingt-cinq jours ; leur glycosurie a paru nettement moindre que chez les chiens non décapsulés.

Si la question de l'antagonisme physiologique entre les surrénales et le pancréas est encore à l'étude et incomplètement démontrée, leur antagonisme clinique est encore plus douteux. Biedl et Offer, Ghedini et d'autres avaient prétendu que dans un mélange *in vitro* d'adrénaline et d'extrait pancréatique, l'adrénaline se détruit. Frugoni attribue uniquement cette action à l'alcalinité du mélange. Comesatti (28), mélangeant de l'extrait pancréatique et de l'adrénaline, retrouve après trente minutes et soixante minutes l'adrénaline dans le mélange, décelable par son action mydriatique sur bulbe

oculaire de grenouille isolé et aussi par ses réactions chimiques.

En somme, si quelques glandes, deux surtout, la thyroïde et la surrénale, semblent contenir des substances susceptibles à très forte dose (1 millig. d'adrénaline par kilog. sous la peau ou pour 3 kilog. dans les veines, Bierry et Gatin-Gruzewska) de provoquer de la glycosurie, on ne sait pas très exactement quel rapport physiologique unit ces glandes entre elles et avec le pancréas.

Lépine se demande (*Revue de Médecine*, 1906) s'il existe un diabète surrénal. Il ne trouve dans la littérature que trois faits de diabète permanent, coexistant avec lésion capsulaire : l'un de West, diabète avec amaigrissement, 25 grammes de sucre par litre, pigmentation : sclérose des capsules ayant détruit tout le tissu glandulaire.

Le deuxième, de Burghart : 89 grammes de sucre par litre ; plusieurs litres d'urine par jour, tumeur dans le flanc gauche : sarcome de la capsule gauche ; le pancréas était sain.

Le troisième, personnel : femme morte dans le coma, diabète durant depuis deux ans avec amaigrissement : grosse tumeur de la surrénale droite, le pancréas paraît sain.

« Il ne semble pas, dit Lépine, qu'une altération surrénale seule suffise à produire le diabète... Il faudrait admettre d'après les données de la physiologie une sécrétion de 57 milligrammes par jour d'adrénaline, qui ne serait pas sans déterminer de grosses lésions athé-

romateuses (Josué, Lœper, Pic et Bonnamour). Pour qu'une glycosurie adrénalinique se transforme en diabète, il faut qu'elle soit entretenue par une prédisposition diabétique de l'organisme. »

Disons de suite que le diabète salivaire de Benzi et Reale est loin d'être prouvé ; en tout cas, il n'est pas constant. Hédon a enlevé les glandes salivaires à des animaux dont le pancréas était déjà sclérosé par des injections intra-canaliculaires, pour voir si ces glandes n'exerçaient pas une action compensatrice ; il n'a obtenu qu'une glycosurie fugitive.

Le diabète duodénal doit être définitivement rejeté. De nombreux auteurs se prononcent nettement contre son existence ; s'ils ont obtenu quelquefois chez le chien après ablation du duodénum quelque glycosurie légère et transitoire, jamais ils n'ont obtenu de diabète durable. Hermann (62 *bis*), Lauwens (83), Bickel (13 *bis*), Rosenberg (123), Tiberti, sont de ce nombre. L'expérience bien réussie de Minkowski est surtout absolument probante.

A un chien, il enlève tout le duodénum et la plus grande partie du pancréas. Seules les urines émises les premiers jours contenaient des traces de sucre ; le sucre disparut ensuite complètement et ne reparut plus, même après ingestion d'hydrates de carbone. Quatre semaines après cette opération, la portion de pancréas respectée fut enlevée. Immédiatement une glycosurie intense et permanente s'établit.

Quatrième objection

Il est fréquent d'observer l'absence complète de glycosurie au cours d'affections détruisant presque complètement ou lésant gravement le pancréas.

Ce sont soit des affections chroniques, soit des affections aiguës. Dans le cancer du pancréas par exemple, la glycosurie est considérée comme exceptionnelle ; faut-il s'en étonner, puisqu'en général des portions étendues de la glande sont respectées. D'autre part, le cancer de la tête équivaut pour le reste de la glande à la ligature des conduits excréteurs et on sait que cette opération ne détermine pas en général de glycosurie.

Dans les pancréatites hémorragiques, pancréatites suppurées, affections pancréatiques très aiguës, la glycosurie fait en général défaut. Mais la rapidité de l'évolution dans ces cas ne permet pas d'attacher à ce fait grande importance. On pourrait facilement comparer ces malades succombant rapidement au grand « drame pancréatique » aux animaux pancréatectomisés qui meurent de péritonite et chez lesquels la glycosurie n'apparaît pas ou cesse, si elle était déjà installée.

Ce sont surtout dans ces processus chroniques aboutissant à des scléroses fines comme on en observe à la suite d'injections canaliculaires ou sanguines que l'absence de glycosurie est plus surprenante.

On a même signalé de grosses altérations des îlots de

Langerhans sans diabète (Ssobolew, Opie, Dieckoff, Sauerbeck). Cornil signale des lésions insulaires chez des tuberculeux. Carnot et Amet (21) signalent des dégénérescences graisseuses des îlots à l'autopsie de huit malades indemnes de diabète. Il est vrai que Laguesse (77) en réponse à cette communication fait remarquer que les îlots de Langerhans peuvent être à l'état physiologique très chargés de graisse.

La question fut à l'ordre du jour au Congrès Français de Médecine de 1910, où Salomon et Halbron, après avoir montré l'importance de la voie vasculaire comme porte d'entrée de l'infection pancréatique, insistent sur la fréquence des altérations pancréatiques prédominant sur les îlots de Langerhans dans la tuberculose humaine sans diabète. Aussi pensent-ils qu'il ne faut pas trop se hâter de rapporter un diabète aux lésions pancréatiques rencontrées à l'autopsie, quand ces lésions se bornent à des altérations purement histologiques, diffuses ou systématisées.

Bien des théories ont été émises pour expliquer ces faits. On a supposé que quand les altérations du pancréas se font lentement, la glande pourrait être suppléée dans ses fonctions par d'autres organes. Hédon avait cru au début à l'existence de fonction compensatrice de quelque autre organe et s'expliquait ainsi l'absence de glycosurie dans les atrophies lentes expérimentales de l'organe par injections intra-canaliculaires. Il a abandonné depuis cette opinion. Pourtant il cite une expérience qui laisse un doute dans son esprit : chez un chien, après sclérose du pancréas par injection canaliculaire,

le pancréas sclérosé fut extirpé, sauf quelques débris sans qu'une glycosurie notable apparût. Les débris glandulaires examinés ne contenaient qu'un canal dilaté avec épithélium intact et des cellules parfois granuleuses, épithéliales, mais sans type net insulaire ni acineux.

Il fait pourtant lui-même des objections à l'existence de fonctions compensatrices : d'une part, le cas précité ne diffère des expériences ordinaires que par l'intensité de la glycosurie ; en effet, après l'extirpation presque totale du pancréas, la glycosurie apparut, mais bien plus légère que celles qu'on observe d'habitude lorsqu'on enlève des pancréas non sclérosés : D'ailleurs, dit Hédon, si l'atrophie du pancréas par injection intra-canaliculaire ne produit pas de glycosuries chez le chien, elle en produit chez le lapin, probablement en raison de dispositions anatomiques différentes. Il ne semble donc pas que ce soit aux fonctions vicariantes de quelque autre organe qu'il faille attribuer l'absence de glycosurie dans certaines grosses altérations pancréatiques.

On a fait d'autres hypothèses remarquables par leur ingéniosité. Hansemann (58) se demande si, dans les cas où la glycosurie a fait défaut malgré une grosse sclérose de la glande, il ne faut pas considérer le tissu de néoformation qui remplace le parenchyme glandulaire comme le suppléant fonctionnellement !

Peut-être vaudrait-il mieux chercher s'il ne serait pas possible de reconnaître histologiquement parmi les altérations du pancréas constatables à l'autopsie des lésions diabétigènes et des lésions non diabétigènes, les premières n'étant pas forcément les plus grossières.

C'est à cette tâche que s'est adonnée l'Ecole de Lille avec le professeur Leguesse, le professeur Curtis et son élève Gellé et l'on doit reconnaître qu'ils sont arrivés à des résultats des plus intéressants. Nous aurons à y revenir ultérieurement.

Cinquième objection

Fréquents sont les cas de diabète signalés à l'autopsie desquels le pancréas s'est montré absolument sain.

De tels cas ont été rapportés par un grand nombre d'auteurs. Dans la plupart des statistiques on trouve un ou deux cas de diabète sans altérations pancréatiques constatées même chez les défenseurs les plus convaincus du diabète pancréatique (Gentès, Schmidt, Sauerbeck, Dubs). Dans son traité, Lépine dit avoir rencontré plusieurs cas de diabète avec pancréas sain; dans un cas, l'intégrité histologique fut vérifiée par le professeur Renaut.

Thiroloix, avait dans sa thèse, publié un cas de diabète survenu brusquement chez un homme de 28 ans, ayant évolué en deux ans avec glycosurie allant jusqu'à 1.200 grammes de sucre par vingt-quatre heures, avec intégrité constatée à l'autopsie et à l'examen histologique du pancréas et de tous les organes, y compris le foie.

Au Congrès Français de Médecine d'octobre 1910, MM. Labbé, Vitry, Laignel-Lavastine ont rapporté

un nouveau cas de diabète maigre sans lésions pancréatiques.

Ramond, dans un cas où toute l'histoire du malade, la marche de l'affection, les examens coprologiques semblaient devoir faire porter le diagnostic de diabète pancréatique, a trouvé cependant un pancréas sain. Il se peut que, dans un certain nombre d'observations, quelque lésion histologique ait pu passer inaperçue ; il doit en être ainsi notamment pour les lésions des îlots de Langerhans dans les observations antérieures à 1893, date à laquelle Laguesse montrait toute l'importance de leur étude. Mais cette remarque ne doit évidemment s'appliquer qu'à un petit nombre d'observations.

Il n'en reste pas moins incontestable qu'il existe des diabètes sans lésion apparente du pancréas.

Comment expliquer ces faits ? On a dit qu'un pancréas sain pouvait être atteint d'insuffisance purement fonctionnelle. Lombroso a repris dernièrement cette hypothèse. « Le diabète soi-disant nerveux, dit-il, est peut-être en rapport avec l'inhibition des fonctions pancréatiques. J'ai prouvé le fait pour la sécrétion pancréatique externe qui peut être supprimée temporairement par action nerveuse. Des observations nouvelles semblent démontrer que différentes substances, adrénaline, phloridzine, influencent la fonction interne du pancréas ; enfin si, dans cette opération compliquée qu'est le métabolisme des hydrates de carbone, le pancréas joue un rôle important, il n'est pas tout. On peut fort bien supposer que dans certains cas une sécrétion pancréatique interne normale manque d'un complément nécessaire à la ren-

dre active. Il se passe peut-être là ce qui se passe pour la sécrétion externe qui, inactive par elle-même est activée par l'entérokinase et par la bile. Si ces sensibilisatrices manquent, la sécrétion même normale n'a pas d'effet utile.

Peut-être conviendrait-il de ne pas trop s'attacher à ces hypothèses ingénieuses, et d'avouer plutôt son ignorance.

D'ailleurs l'argument précédent ne s'applique qu'à un petit nombre de cas de diabète. Peut-être même ce nombre ira-t-il en diminuant au fur et à mesure que les anatomo-pathologistes stimulés par les travaux de leurs contradicteurs s'efforceront de mieux préciser les caractères du pancréas des diabétiques.

THÉORIES PROPOSÉES POUR L'EXPLICATION DU DIABETE CONSÉCUTIF AUX ALTÉRATIONS EXPÉRIMENTALES OU SPONTANÉES DU PANCRÉAS.

Nous avons vu comment s'est édifiée la doctrine du diabète pancréatique, comment et au moyen de quels arguments elle a été combattue. Nous ne pouvons nous dispenser dans les quelques pages qui vont suivre d'exposer brièvement les différentes façons dont physiologistes et médecins ont entendu le rôle du pancréas dans la production du diabète.

Nous avons vu que tous les anciens auteurs qui avaient remarqué chez l'homme la coïncidence du diabète et de lésions pancréatiques, mettent le diabète sur le compte

des troubles digestifs produits par l'absence de suc pancréatique (Bouchardat, Cantani, Baumel).

L'expérimentation en montrant que la ligature, la résection des canaux pancréatiques, ne produisent pas de glycosurie, que la greffe suffit pour en préserver l'animal, a dû faire abandonner cette hypothèse que de Dominicis reste actuellement à peu près le seul à défendre.

A cette époque encore, on a supposé que des poisons, des substances diabétigènes devaient se former dans l'organisme et être normalement détruits par le pancréas. Cette théorie n'est pas encore complètement abandonnée. Ce rôle de destructeur de substances toxiques est encore actuellement reconnu par Lépine au pancréas, à titre de fonction accessoire, à la suite de l'expérience suivante :

D'urines d'un pneumonique, Lépine et Boulud retirent une substance cristallisée douée d'un pouvoir antiglycolytique énergique *in vitro*, et déterminant chez l'animal (cobaye) une glycosurie passagère. Faisant passer un litre de sang normal défibriné de chien, additionné de quelques centigrammes de cette substance à travers un pancréas isolé de chien, ils constatent que, après son passage à travers le pancréas, ce sang avait recouvré son pouvoir glycolitique ; le pancréas pourrait donc exercer une action antitoxique sur certains poisons diabétigènes.

Forschbach, à la suite de ses expériences de parabiose, voyant quelquefois une glycosurie légère apparaître chez l'animal sain à la suite de l'ablation du pancréas de son

associé, se trouve amené également à discuter cette hypothèse, pour la rejeter d'ailleurs.

On a supposé également au début des études faites sur le diabète pancréatique expérimental, que la diastase pancréatique, l'amylase, découverte dans le sang par Magendie, retrouvée par Claude Bernard, Hensen, Schiff, Lépine, etc., pourrait être d'origine sanguine et excrétée normalement par le pancréas. Si le pancréas ne l'élimine plus, l'hémodiastase retenue dans le sang en trop grande quantité transformerait des quantités excessives de glycogène, déterminant l'hyperglycémie et le diabète.

Les recherches d'Achard et Clerc, de Lœper et Ficaï, de Lépine, en montrant que l'amylase sanguine est produite en grande partie tout au moins par le pancréas, qu'elle est souvent diminuée chez les diabétiques, diminuée également chez les animaux privés de pancréas, qu'elle s'élimine par l'urine, ne permettent plus de soutenir cette hypothèse.

Arthaud et Butte (5) avaient soutenu que la glycosurie consécutive à l'ablation du pancréas devait être causée par la suractivité de la circulation hépatique consécutive à la suppression totale d'une circulation collatérale importante. Ils provoquent eux-mêmes une glycosurie par ligature de l'artère splénique et de la gastro-épiploïque droite avant l'origine de la pancréatico-duodénale. Mais cette expérience ne plaide pas du tout contre l'origine pancréatique de leur diabète, car ils avaient singulièrement restreint la circulation pancréatique. Or ils disent que le pancréas ne paraissait

par altéré macroscopiquement ; mais ils n'ont pas pratiqué d'examen histologique.

Toutes ces hypothèses n'ont plus guère aujourd'hui qu'un intérêt historique. Deux théories seulement ont subsisté et sont restées en présence jusqu'à nos jours : la théorie nerveuse et la théorie de la sécrétion interne.

Théorie nerveuse. — La théorie nerveuse fut défendue dans la thèse de Thiroloix. Cet auteur pensait à cette époque que le diabète pancréatique devait relever d'une irritation du plexus solaire et de ses branches. Il acceptait d'ailleurs très peu de temps après l'hypothèse de la sécrétion interne et en devenait un défenseur convaincu.

Pfluger (114), par contre a combattu jusque dans les dernières années de sa vie l'hypothèse d'une sécrétion interne pancréatique.

Minkowski dans ses extirpations partielles en plusieurs séances observe souvent, à la suite de la section de la glande, des glycosuries transitoires. Il les considère comme une simple réaction traumatique, « comme « on en observe après toutes les opérations chirurgica- « les prolongées, mais ces glycosuries semblent parti- « culièrement fréquentes après les opérations faites sur « le pancréas ou dans sa proximité ».

Pfluger nie l'existence d'un diabète dû à une opération chirurgicale prolongée. Il étudie à ce point de vue un nombre considérable d'opérés, sans jamais observer chez eux de glycosurie. « Les glycosuries survenant après lésions ou résections partielles du pancréas doivent avoir leurs causes dans les lésions spécifiques de

cet organe ; car d'analogues interventions chirurgicales subies par différents organes du corps ne produisent pas de glycosurie. » Il s'exprime de même au sujet des glycosuries consécutives à l'ablation des glandes salivaires (Renzi et Reale) ou à l'ablation de la thyroïde (Kulz et Falkenberg). Se refusant à reconnaître une différence de nature entre les glycosuries légères et transitoires provoquées par de simples sections ou résections partielles du pancréas et les grands diabètes permanents et intenses provoqués par l'ablation totale ou très étendue de la glande, il se trouve amené à les considérer tous comme des conséquences de la lésion du système nerveux.

Ainsi les différents résultats obtenus dans les différentes expériences d'ablation partielle du pancréas relèveraient simplement de différences de technique. Suivant que les expérimentateurs traumatisent, tiraillent plus ou moins les terminaisons nerveuses, ils provoquent ou ne provoquent pas des glycosuries.

C'est ainsi que Hugo Luthje amenant par cautérisation de la glande une excitation nerveuse intense, détermine de la polydypsie et de la polyphagie ; Witzel, ayant pratiqué plusieurs extirpations partielles sans glycosurie, obtient dans un cas un diabète prononcé, mais d'ailleurs transitoire, quoique ayant laissé toute la partie postérieure du pancréas en arrière du Wirsung ; or une péritonite localisée avec adhérences avait dû déterminer une forte excitation nerveuse.

Minkowski ne provoque pas le diabète par extirpation totale du pancréas chez les grenouilles. Macruse

le provoque parce qu'il traumatise gravement la cavité péritonéale. Tout cela pour Pfluger prouve l'importance de l'excitation des nerfs du pancréas dans la production du diabète.

Mais Pfluger admet que si l'excitation des nerfs du pancréas augmente la production du sucre, ces mêmes nerfs peuvent diminuer l'activité saccharifique du système cérébro-spinal et modérer la production du sucre.

Ce rôle de régulateur de la production du sucre, le pancréas l'exerce, par l'intermédiaire du système nerveux sur le foie. Pfluger n'admet pas que la combustion du sucre soit supprimée ou même diminuée dans l'organisme diabétique. Si comme l'a remarqué Minkowski, dans le diabète grave l'ingestion du sucre fait croître en même proportion l'élimination, ce n'est pas parce que le sucre n'est pas brûlé, mais parce qu'il agit comme toxique comme l'ont montré Julius V. Kossa, Harley, entraînant une excitation des fonctions hépatiques avec hyperproduction de sucre et d'urée.

Il s'appuie sur les expériences de Voit et Pettenkofer, Hermans qui ne voient pas de différence essentielle entre les quantités d'oxygène fixées par le diabétique et l'homme sain, et sur les expériences de Chauveau et Kaufman qui après extirpation du foie voient le sucre disparaître aussi rapidement du sang des animaux dépancréatés que des animaux sains ; ce qui semble prouver que les animaux dépancréatés brûlent normalement le sucre.

La conclusion de Pfluger est à peu près la suivante : L'excitation des nerfs du pancréas, des glandes salivaires, du corps thyroïde agit d'une façon spécifique sur

la fonction des centres nerveux saccharifiques. Ces organes comme les muscles consommant beaucoup de sucre pour leur travail physiologique sont en état de collaborer eux-mêmes à la satisfaction de leurs besoins et grâce à leurs relations avec les centres nerveux, agissent continuellement pour activer ou pour modérer la production du sucre par le foie.

Expériences tendant à prouver la sécrétion interne

Essais opothérapiques. — Evidemment un seul fait qui eût pu trancher d'une façon définitive le débat entre l'action nerveuse et la sécrétion interne pancréatique eût été l'isolement, de la glande, d'une substance active faisant disparaître les symptômes du diabète expérimental ou humain.

La sécrétion interne des glandes thyroïde ou surrénale n'est pas discutée ; car on a pu extraire de ces glandes des substances actives permettant d'éviter ou de combattre les désordres provoqués par leur ablation ou leur altération pathologique.

Malheureusement rien de tel n'a jamais pu être réalisé pour le pancréas, ou en tous cas, les résultats sont tellement discordants qu'on n'en peut tenir grand compte. Tandis que Capparelli, Vanni obtiennent souvent la disparition du sucre, en injectant un extrait pancréatique en suspension dans de l'eau physiologique dans l'abdomen de chiens diabétiques, Hédon injecte sans succès ces extraits de pancréas sous la peau ou dans les

vaisseaux, et SANDMEYER nourrissant des chiens diabétiques avec du pancréas frais voit leur glycosurie augmenter à mesure que s'amendaient leurs troubles digestifs.

Ces résultats négatifs, comme le fait remarquer PFLUGER lui-même, ne fournissent nullement des arguments contre l'hypothèse d'une sécrétion pancréatique interne; on peut supposer en effet que le pancréas vivant abandonne continuellement sa sécrétion au sang, si bien que des traces seulement restent dans l'organe qui sont rapidement consommées, trop rapidement pour qu'un arrêt de la glycosurie après injection d'extraits puisse être observé.

D'ailleurs quelques observations récentes tendent à prouver que des extraits pancréatiques préparés d'une façon spéciale pourraient être efficaces dans le diabète. ZUELZER, DOHRN et MARXER auraient obtenu des extraits pancréatiques empêchant la production de la glycosurie adrénalinique, en provoquant l'arrêt de la circulation dans la glande (?), avant son prélèvement. ZUELZER est revenu à plusieurs reprises sur ces faits, mais il n'indique nulle part avec précision son mode de préparation.

Considérant le diabète comme dû à la prédominance sur l'action empêchante du pancréas, de l'action du systéme chromaffine et en particulier de l'adrénaline produisant la glycosurie, il a eu l'idée d'essayer dans le diabète expérimental et surtout dans le diabète humain l'efficacité de ses extraits pancréatiques. Il serait parvenu à augmenter beaucoup l'activité de ses extraits si bien que dans ses nouvelles expériences (*Zeitschrift für experimentelle Pathologie*, 1909, p. 5) la vingtième

ou même la cinquantième partie des doses antérieurement employées, injectée dans les veines, soit 0 gr. 2 à 0 gr. 5, suffit à empêcher la glycosurie adrénalinique.

Chez un chien de 8 kilogrammes dont le pancréas est totalement extirpé et qui depuis trois jours élimine d'une façon constante de 4 à 7 °/₀ de sucre, il voit le lendemain d'une injection de 5 grammes d'extrait la glycosurie tomber à 1 °/₀ le matin et 2 °/₀ à midi. Mais le chien ne peut être suivi ; car il meurt accidentellement peu de temps après des suites d'une éventration.

Chez un chien opéré par Mohr, il voit, à la suite d'injections intraveineuses répétées pendant trois jours, la glycosurie baisser de 1/3 pour remonter après cessation du traitement à son taux primitif, la nourriture restant la même pendant ces diverses périodes.

Chez un malade de Kraus, âgé de 29 ans, éliminant quotidiennement, malgré la suppression des hydrates de carbone, 2 litres 1/2 d'urine avec 2, 3, 4 °/₀ de sucre, de l'acétone et de l'acide diacétique, deux injections font tomber la glycosurie au-dessous de 1 °/₀ et disparaître l'acétone et l'acide diacétique.

Chez un jeune diabétique de 6 ans, après chaque injection, on constate une diminution très peu marquée du sucre, mais la disparition de l'acide diacétique et l'amélioration de l'état général.

Chez un diabétique ancien qui depuis cinq ans avait une glycosurie à peu près constante de 3 °/₀ de sucre et même depuis un an de 5 °/₀ avec une quantité d'urines de 1.500 à 2.000 grammes, on voit à la suite d'une seule injection la quantité de sucre éliminée tomber

au-dessous de 1 °/₀, l'émission urinaire restant la même.

Un diabétique de 35 ans du professeur Lazarus qui depuis un an et demi éliminait 6 à 6 1/2 °/₀ de sucre, soit 40 à 60 grammes par jour, voit après deux injections intra-veineuses la glycosurie faire complètement défaut pendant quelques jours pour remonter peu à peu à son taux ancien.

Chez un vieillard de 65 ans du professeur Sultan, atteint de gangrène diabétique du pied, la glycosurie se supprime complètement à la suite d'une seule injection.

Les résultats sont également favorables dans deux autres cas ; chez un diabétique acétonurique atteint d'un furoncle de la nuque, l'injection fait disparaître l'acétone et l'acide diacétique.

Ces faits sont intéressants ; ils méritent pourtant d'être interprétés avec beaucoup de prudence ; car, comme le fait remarquer Minkowski, on obtient un fléchissement passager de la glycosurie avec quantité de substances capables de troubler momentanément l'équilibre nutritif.

Ces restrictions sont d'autant plus justifiées que presque tous les malades de Zuelzer ont présenté des phénomènes généraux passagers très marqués, frissons, fièvre jusqu'à 40°, vomissements, comme on en observe à la suite de l'injection de diastases végétales (extraits de levure par exemple) ; or Lépine en injectant à des chiens dépancréatés et glycosuriques du suc de levure a abaissé leur glycosurie. Il observe des abaissements semblables après injection de peptones. Pourtant ces substances n'ont rien de spécifique. Il est vrai qu'en général dans ces cas il y avait diminution de la diurèse,

ce que n'observe pas Zuelzer ; et surtout, Zuelzer y insiste, l'abaissement de l'élimination de sucre observée ne commence pas immédiatement après l'injection, au moment de la réaction fébrile, mais plusieurs jours après, avec maximum d'effet au troisième ou quatrième jours, alors que le malade est revenu à l'état normal, comme si, dit-il, le ferment développait progressivement son activité.

Malgré ces quelques essais intéressants d'opothérapie, la question est loin d'être tranchée et on s'explique que devant l'insuffisance de cet argument, de nombreux physiologistes se soient efforcés de démontrer d'une façon indirecte l'existence de la sécrétion interne pancréatique.

L'expérience de la greffe, quand Minkowski la réalisa, lui semblait une preuve absolue de l'existence d'une sécrétion pancréatique interne. Comment en effet expliquer autrement que par cette sécrétion, l'action de ce fragment glandulaire séparé de ses connexions ?

Pfluger objecta pourtant que dans le pédicule vasculaire que l'on doit conserver pour assurer la vitalité de la portion greffée étaient des fibres nerveuses, grâce à l'existence desquelles ce fragment pancréatique pouvait exercer sur les centres nerveux une action modératrice.

Hédon, Lombroso ont essayé de répondre à Pfluger en coupant tous les filets nerveux du pédicule et même, quand la greffe est suffisamment nourrie par les vaisseaux de nouvelle formation, en liant et en coupant le pédicule vasculo-nerveux. Cette fois la glande est bien

séparée de toutes ses connexions. Souvent la glycosurie apparaît ; l'apport sanguin se trouve en effet très diminué. Pourtant dans quelques cas heureux, comme celui de Lombroso, la glycosurie fut seulement transitoire et disparut bientôt pour ne devenir définitive qu'après l'ablation de la greffe.

Pfluger ne fut pas convaincu ; il objecta que, si la glande greffée a contracté de nouvelles connexions vasculaires suffisantes pour assurer sa nutrition, elle doit avoir contracté aussi de nouvelles connexions nerveuses suffisantes pour empêcher l'apparition du diabète. Argumentation bien subtile !

Il faut pourtant reconnaître avec Minkowski que les expériences de transplantation seraient bien plus probantes si, au lieu d'une *simple marcotte*, d'un simple changement de position d'une portion glandulaire conservant au début tout au moins une partie de ses connexions, on pouvait réaliser une *greffe véritable* (au sens où l'entendent les horticulteurs), c'est-à-dire faire vivre en un point de l'organisme un fragment de glande emprunté à l'animal même ou à un autre animal, mais complètement détaché, séparé de toutes ses connexions.

Des expériences de ce genre (que des médecins américains auraient même tenté de pratiquer chez l'homme pour guérir le diabète ; citation de Minkowski) ont toujours échoué à cause de l'auto-digestion du fragment greffé.

Expériences de transplantation pancréatique

Hédon, Martina. — Hédon a réalisé sans résultat et pourtant dans de bonnes conditions expérimentales une semblable expérience. Chez un chien dépancréaté, dès que la glycosurie commence à apparaître (18 gr. de sucre par litre, deux heures après l'extirpation de la portion de pancréas qu'il avait dans un premier temps placée sous la peau de l'animal), il transplante la portion duodénale descendante d'un pancréas prélevé chez un autre chien. Il anastomose l'artériole de la glande à la carotide et la veinule à la veine jugulaire du diabétique par le procédé de Payr. La circulation sanguine s'effectue parfaitement dans les vaisseaux de la glande ; mais cela n'empêche pas la glycosurie de s'accroître comme cela se passe d'ordinaire après extirpation totale (54 gr. par litre au bout de deux heures). Donc résultat absolument négatif.

Martina (*Deutsche Medizin. Wochen.*, 1908, n° 1) publie une expérience qu'il considère comme réussie. Se basant sur les expériences réussies de Payr d'implantation de tissu thyroïdien dans la rate, il implante dans la rate d'un chien un fragment dè pancréas. Ce chien survécut à l'extirpation du reste de son pancréas trois mois pendant lesquels il eut un diabète d'assez grande intensité. Cette survie anormale après extirpation totale du pancréas amène Martina à penser que le fragment greffé a modéré le diabète qui a

évolué comme un diabète par extirpation partielle (1).

Transfusion. — Parmi les procédés destinés à prouver indirectement l'existence dans le sang d'un produit de sécrétion interne pancréatique, il faut citer surtout les essais déjà anciens de transfusions et les expériences très récentes de parabiose.

Hédon injecte du sang d'un chien sain dans les vaisseaux d'un animal pancréatectomisé. Dans un seul cas, il obtint une diminution de la glycosurie.

Lépine dans ses expériences de transfusion n'observe guère de diminution de l'hyperglycémie, mais toujours une assez grosse diminution de la glycosurie.

Les expériences les plus récentes de Hédon sont les suivantes :

1° Il recueille le sang ayant traversé le pancréas en introduisant une canule paraffinée dans une veine pancréatique et il injecte le sérum dans une veine d'un chien diabétique ; la glycosurie a continué à s'accroître progressivement comme elle l'aurait fait sans ce traitement. Alexandre et Hermann ont fait les mêmes expériences avec le même résultat négatif.

2° Hédon saigne à blanc un chien de petite taille diabétique et, ayant anastomosé sa jugulaire avec la carotide d'un chien normal de forte taille, remplace tout le sang du premier par le sang du second. Après trois saignées semblables et trois transfusions, il estime que

1. Dès 1892 Thiroloix avait déjà tenté la même expérience, en greffant dans l'épiploon de chiens qu'il prive ensuite de leur pancréas, des fragments de pancréas sclérosé par injection intra-canaliculaire, empruntés à un autre animal.

le chien diabétique ne possède plus que 18 centimètres cubes de son propre sang. La glycosurie diminua considérablement, tombant après sept heures jusqu'au taux infime de 2 grammes par litre, quoique l'hyperglycémie ait subsisté (peut-être à cause de l'hyperglycémie hémorragique du chien transfuseur). Hédon suppose que les reins, en présence d'un sang normal, deviennent temporairement moins perméables au sucre.

3° Dans une troisième expérience, Hédon anastomose bout à bout par le procédé de Payr les carotides de deux chiens, l'un diabétique, l'autre normal, de telle sorte que le bout central de la carotide du chien sain communique avec le bout périphérique de la carotide du chien diabétique et *vice versa*. Il constate que l'hyperglycémie s'abaisse, tout en se maintenant à un degré assez élevé ; que la glycosurie diminue (pouvant même finir par disparaître) ; que l'animal normal ne devient pas glycosurique ; que la glycosurie reparaît très rapidement chez l'animal diabétique après disjonction.

La disparition de la glycosurie ne peut, dit Hédon, s'expliquer uniquement par l'atténuation de l'hyperglycémie. Il faut ici encore supposer que le rein devient momentanément imperméable au sucre.

De Meyer (102) a de même remarqué, en faisant passer du liquide de Locke à travers des reins qui viennent d'être enlevés, que l'addition d'extrait de pancréas au liquide de perfusion diminue la perméabilité du rein au sucre.

Les expériences de transfusion de Hédon montrent en somme que, pour qu'il y ait une atténuation nette

dans la glycosurie, il faut que la quantité du sang étranger transfusé soit très abondante ou mieux encore, que son apport soit continu ; mais évidemment les expériences de transfusions carotidiennes croisées ne peuvent être de longue durée à cause de la nécessité d'immobiliser complètement les animaux.

Parabiose. — Afin d'obtenir entre les deux animaux des échanges continuels et durables, Forschbach (44) s'est efforcé d'utiliser les données de Sauerbruck et Heyde. Sauerbruck et Heyde avaient montré qu'on pouvait unir deux animaux par la peau, par les muscles et même par le péritoine. Lorsque ces animaux sont ainsi unis, on peut prouver l'existence de communications entre leurs deux circulations en injectant à l'un d'eux de l'iode, de l'acide salicylique qui apparaissent bientôt dans l'urine de l'autre. Sauerbruck et Heyde croyaient nécessaire de n'opérer que sur des animaux très jeunes, de même poids, de même sexe et de même portée. Forschbach a montré qu'on obtient des résultats identiques avec des animaux de sexe différent, de portées différentes et même avec des animaux adultes, à la condition qu'ils soient de même taille et de même poids, sans quoi le plus chétif, même bien nourri, maigrit rapidement comme si le plus fort se développait à ses dépens.

Forschbach, dans plusieurs expériences, anastomose donc deux animaux, en les suturant après laparotomie latérale, péritoine à péritoine, muscles à muscles, peau à peau. Quand le pont d'union est solide, quand une substance injectée à l'un reparaît chez l'autre, montrant

ainsi l'existence de communications entre leurs deux circulations, il enlève à l'un d'eux le pancréas et s'efforce de recueillir séparément leurs urines.

Dans le premier cas, la mort survint au bout de deux jours ; le chien qui n'avait pas été opéré eut une fois du sucre ; la chienne qui lui était unie et avait été privée de son pancréas n'en eut pas.

Dans le second cas, les deux animaux laissés à jeun quarante heures après que l'on a extirpé totalement le pancréas de l'un d'eux, n'éliminent pas de sucre.

Quand on leur donne de la viande, la glycosurie apparait chez les deux, mais très faible, 0,1 à 0,4 °/₀. Trois jours après l'opération, l'animal sans pancréas ingère 4 grammes de glucose dont il n'élimine que 0 gr. 54. En trois jours et demi l'animal sans pancréas élimine 0 gr. 1217 et l'animal avec pancréas 0 gr. 967 de sucre.

Au bout de quatre jours, les animaux sont séparés. Le chien normal subit bien l'opération. La chienne sans pancréas fait une péritonite qui l'emporte ; malgré sa péritonite, elle élimine dans les vingt-deux heures qui suivent la séparation des animaux 0 gr. 287, c'est-à-dire le double de ce qu'elle avait éliminé en trois jours et demi. A l'autopsie on ne trouve aucun reste de pancréas.

Dans un troisième cas, l'animal privé de pancréas n'élimine grâce à sa parabiose avec un chien sain que 0,038 en trente-six heures.

Forschbach fait une expérience de contrôle pour montrer que l'ablation du pancréas a le même effet sur un très jeune animal, comme ceux sur lesquels il opère,

que sur un animal adulte. Un chien de 820 grammes élimine, deux heures après l'extirpation du pancréas, 5 gr. 5 °/. de sucre dans l'urine.

Il croit donc pouvoir conclure que le diabète pancréatique d'un chien peut être empêché pour un certain temps par la parabiose avec un autre.

Forschbach a essayé de faire vivre en parabiose des animaux adultes, plus résistants par conséquent et plus faciles à étudier. Il anastomose un chien et une chienne de race différente ; douze jours après, il enlève le pancréas de la chienne. Au début forte glycosurie : 4 gr. 8 °/. Dans les jours qui suivent, la glycosurie baisse et même quelques mictions donnent une urine sans glucose. Mais la mort survient accidentellement au bout de six jours par éventration et péritonite. L'autopsie montre l'absence complète de pancréas.

L'animal qui avait subi l'ablation totale du pancréas s'est comporté, dit Forschbach, comme s'il n'avait subi qu'une ablation partielle. La parabiose atténue la glycosurie, empêche la cachexie.

Forschbach ajoute que cette atténuation de la glycosurie n'est pas due à ce que l'animal pancréatectomisé passe son excédent de sucre à l'animal sain qui le consomme, mais ne peut relever que d'une sécrétion interne.

En effet en injectant de la lactose, sucre qui, injecté sous la peau, réapparaît presque complètement dans l'urine, il voit que, chez l'adulte tout au moins, presque tout est éliminé par l'animal qui a reçu l'injection et une très petite partie seulement par l'autre.

Le seul passage d'une partie du sucre de l'animal diabétique à l'animal sain ne peut suffire à expliquer l'atténuation du diabète ; tout au plus ce passage pourrait-il expliquer dans quelques cas ce fait curieux, mais inconstant, la légère glycosurie de l'animal non pancréatectomisé.

Les expériences de Forschbach sont donc assez en faveur d'une sécrétion interne pancréatique ; mais il faut avouer qu'elles seraient plus démonstratives si les animaux avaient pu être conservés et observés plus longtemps réunis, puis séparés.

Notons encore l'expérience de Biedl pour qui la ligature ou une fistule du canal thoracique serait suivie de glycosurie chez le chien, tendant à prouver qu'une partie au moins du produit de sécrétion interne pancréatique arriverait au torrent circulatoire en empruntant les voies lymphatiques. Lépine, Schlesinger, répétant la même opération ont eu de l'hyperglycémie et un défaut d'assimilation du sucre, mais sans glycosurie.

Arguments histologiques en faveur de la sécrétion interne

Parmi les arguments qui militent en faveur de la sécrétion interne pancreatique, on pourrait encore invoquer les arguments histologiques de Laguesse (77) qui retrouve dans l'îlot de Langerhans tous les caractères généraux des glandes à sécrétion interne : cordons épithéliaux pleins, système vasculaire spécial avec vaisseaux dila-

tés, immédiatement appliqué contre les cellules, matériel de sécrétion surtout accumulé dans la région basale au contact du capillaire.

En somme la sécrétion interne pancréatique n'a contre elle aucun argument sérieux ; par contre aucune expérience ne l'a encore prouvée d'une façon absolument péremptoire. Si aucun fait pris isolément ne peut en fournir une preuve certaine, il faut reconnaître pourtant que l'ensemble des faits est en sa faveur.

Il doit bien en être ainsi puisque les plus ardents adversaires de cette sécrétion interne ont fini par s'y rallier plus ou moins ouvertement.

Pfluger lui-même n'avait-il pas, dans ses dernières années, accepté timidement l'hypothèse de la sécrétion pancréatique interne, mais en admettant que cette sécrétion d'une substance anti-diabétique, si elle existe, doit être sous la dépendance d'une sorte de centre nerveux ganglionnaire, situé dans la paroi duodénale entre le duodénum et le pancréas.

Le rôle de ces cellules sympathiques serait prouvé par l'existence d'un diabète duodénal dont nous avons déjà parlé, consécutif à l'ablation du duodénum avec intégrité du pancréas, chez la grenouille.

Herlitzka, nous l'avons vu, chez la grenouille essaye de paralyser par la nicotine les cellules ganglionnaires de la paroi intestinale ; il trouve dans tous les cas une glycosurie souvent de longue durée. Il est vrai que les faits discordants d'Ehrmann (62 *bis*), de Lauwens qui à la suite d'ablation du duodénum chez le chien, n'observèrent que des glycosuries inconstantes, que surtout

l'expériences de Minkowski que nous avons déjà citée, permettent de douter beaucoup de l'existence de ce centre nerveux duodénal.

Mais ce n'est là qu'un point de détail et il n'est pas sans intérêt de voir Pfluger accepter, cette restriction mise à part, l'hypothèse de la sécrétion par le pancréas d'une substance antidiabétique.

COMMENT ON PEUT ENTENDRE LE ROLE DE LA SECRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS

D'après Chauveau et Kauffmann (25 *bis*) le pancréas exerce une action frénatrice sur le foie. Au début ils pensaient que, cette action modératrice, le pancréas l'exerçait par l'intermédiaire du système nerveux; plus tard ils acquirent la certitude de l'existence d'une sécrétion interne pancréatique ; mais le mécanisme par lequel ils expliquent le diabète pancréatique n'a pas changé. Quand on enlève le pancréas, le diabète survient parce que le foie cesse d'être modéré dans son action et travaille en excès. Il n'y a aucun trouble dans la consommation du sucre ; il y a simplement production exagérée de glucose. Ils s'appuient sur les résultats d'expériences qui leur ont montré que la différence qui existe entre le sang de l'artère et le sang de la veine fémorale est la même chez l'animal normal et chez l'animal diabétique.

Une autre expérience de Kauffmann, de Kausch, montre qu'après suppression du foie, le sucre disparaît

à peu près dans le même temps du sang de l'animal sain et de l'animal diabétique.

Mais beaucoup d'auteurs se sont refusés à admettre que le foie soit capable dans des conditions de combustion normale de faire passer dans le sang d'aussi énormes quantités de sucre.

Le professeur Bouchard (15), en 1898, alors qu'il n'était pas encore partisan du diabète pancréatique, mais défendait seulement le diabète par ralentissement de la nutrition contre ceux qui le considéraient comme dû à l'hyperproduction de sucre, s'efforce de prouver par une argumentation très serrée, que, si l'on tient compte du sucre normalement consommé par l'organisme, du sucre que l'organisme peut fixer en plus des quantités habituelles, sans en éliminer (« l'avidité des tissus pour le sucre »), du sucre que les diabétiques éliminent quotidiennement, — et certains ont pu éliminer jusqu'à 1.500 grammes en vingt-quatre heures — on se trouve obligé d'admettre, si l'on veut considérer la combustion des diabétiques comme normale, une hyperproduction telle qu'elle ne pourrait s'expliquer que par une polyphagie ou une autophagie inadmissibles. Un diabétique nourri de viande et éliminant malgré le régime carné 100 grammes de sucre par jour doit, si ses tissus ont conservé leur avidité normale pour le sucre, c'est-à-dire sont capables de fixer 500 grammes de sucre sans qu'aucune élimination ne se produise, ingérer ou emprunter à ses tissus comme équivalents des 500 grammes de sucre fixés et des 100 grammes éliminés, 6 kilogrammes de graisse par jour ou 1.075 grammes d'albumine qui ne

pourraient provenir que de plus de 5 kilogrammes de viande ingérés et devraient livrer aux urines 160 grammes d'azote, chiffre que l'on n'a jamais trouvé.

Aussi beaucoup d'auteurs s'efforcèrent de concilier avec l'ancienne théorie du ralentissement de la nutrition les données nouvelles de la physiologie.

Lépine dans de nombreuses expériences démontre que chez le diabétique (homme ou animal), la glycolyse diminue dans le sang. Il admet que le ferment glycolytique est produit par les éléments figurés, en particulier par les leucocytes, puisque le sérum est dépourvu de pouvoir glycolytique.

La glycolyse subit de nombreuses influences ; elle est diminuée par toutes sortes de causes susceptibles de produire des glycosuries : asphyxie, commotion cérébrale ; mais la glycolyse est influencée surtout par la sécrétion interne pancréatique. La faradisation des nerfs pancréatiques augmente le pouvoir glycolytique du sang. Certains traumatismes pancréatiques, excitant les nerfs de l'organe, agiraient de même (chauffage, massage, certaines extirpations partielles même).

La ligature du canal de Wirsung produit toujours le endemain et les jours suivants une augmentation considérable du pouvoir glycolytique du sang (parce que, suppose Lépine, l'excès de pression dans les canaux excréteurs favorise la sécrétion interne). Le pouvoir que possède le pancréas de favoriser la glycolyse pourrait être mis en évidence *in vitro* avec des extraits de cet organe ; la substance active ne serait pas détruite par l'ébullition ni même par le chauffage à 115°. Lépine

ajoute d'ailleurs pour répondre à un reproche qu'on lui avait déjà adressé, qu'il n'a jamais supposé que le pouvoir glycolytique n'appartienne qu'au sang ; c'est une propriété de tous les tissus, mais on peut apprécier l'état de la glycolyse générale par la mesure de la glycolyse sanguine.

Arthus a reproché à Lépine d'étudier un phénomène cadavérique analogue à la coagulation ; la glycolyse ne se produirait qu'*in vitro*.

Conheim étudie l'effet glycolytique des extraits pancréatiques et des extraits musculaires ; aucun d'eux ne présente d'action très manifeste ; mais leur union est pourvue d'un pouvoir glycolytique très énergique. Pour lui donc la destruction du sucre se ferait surtout dans les muscles grâce à l'intervention de la sécrétion pancréatique interne. Mais on a incriminé des interventions microbiennes possibles. Embden et Klauss se refusent absolument à accepter les conclusions de Conheim.

Récemment de Meyer (1908) (102) étudie de nouveau l'influence de la sécrétion pancréatique interne sur la glycolyse. Pour lui la fonction glycolytique appartient aux leucocytes, mais des extraits pancréatiques isotoniques, même portés à 115°, excitent la glycolyse. En immunisant des lapins contre du sang de chien dont le pouvoir glycolytique est artificiellement augmenté par l'addition d'un extrait aqueux de pancréas chauffé à 70°, il communiquerait à leur sérum des propriétés antiglycolytiques telles que l'injection de ce sérum, débarrassé de son hémolysine et de ses agglutinines, pourrait faire apparaître des glycosuries.

D'OU VIENT LA SÉCRÉTION INTERNE PANCRÉATIQUE

Ici encore on est loin d'être arrivé à trouver un terrain d'entente. Les premiers observateurs qui admirent l'hypothèse de la sécrétion interne pancréatique la faisaient provenir des acini. Ceux-ci, pour LÉPINE (86), présentent deux sécrétions, une qui se fait par le sommet de la cellule vers la lumière acineuse, c'est la sécrétion externe ; l'autre, qui se fait par la base de la cellule vers les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, c'est la sécrétion interne.

Pendant longtemps, les îlots de LANGERHANS n'attirèrent pas l'attention, considérés par LANGERHANS (80) comme en relation avec le système nerveux, par KUHNE et LEA, par RENAUT, comme organes lymphatiques. C'est LAGUESSE (77) qui en 1894 émit le premier l'idée que ces amas cellulaires pouvaient constituer les organes d'élaboration de la sécrétion externe pancréatique. Ces formations glandulaires ont été depuis l'objet de beaucoup d'attention de la part des histologistes et des anatomo-pathologistes.

Perdus au milieu des acini et en général fort petits, il était difficile de songer à aborder directement leur étude physiologique. On ne peut guère signaler que les tentatives de DIAMARE qui chez certains poissons, Lophius piscatorius, Scorpœna scropha, trouve des lobules glandulaires exclusivement constitués par du tissu insulaire. Il en fait des extraits qu'il trouve dépourvus d'action glycolytique, dépourvus également d'action

diastasique sur l'amidon ; d'où il conclut que ces cellules diffèrent complètement des cellules acineuses. Mais c'est par déduction que beaucoup d'histologistes et de médecins sont arrivés à la conviction que les îlots de Langerhans sont chargés de l'élaboration de la sécrétion interne.

Les étudiant chez l'embryon, Laguesse voit que les îlots se développent de très bonne heure, bien avant les acini. Déjà sur les cordons variqueux primitifs pleins, il voit se différencier des cellules dont les affinités colorantes et la morphologie sont celles des cellules d'îlots ; mais bientôt autour des tubes pancréatiques primitifs, par prolifération, en certains points de leur paroi, vont apparaître de véritables îlots, les îlots primaires, destinés à s'atrophier et à disparaître ultérieurement quand les acini se sont enfin différenciés et donnent à leur tour par transformation des îlots secondaires.

Les preuves anatomiques de la sécrétion interne des îlots sont pour Laguesse : la disposition des cellules groupées en cordons épithéliaux pleins, séparés par de longs capillaires d'un type spécial avec lesquels ils sont en contact direct, sans interposition de membrane ; la présence dans ces cellules d'un matériel de sécrétion granuleux, accumulé non au sommet de l'élément comme dans la cellule accessoire, mais réparti dans tout l'élément et même parfois plus serré dans la région basale, au contact du capillaire, avec noyau refoulé loin du vaisseau.

Les preuves physiologiques de la sécrétion interne des îlots sont, d'une part les résultats des expériences

d'exclusions pancréatiques, d'autre part les modifications que pourraient subir les îlots dans leur forme et dans leur nombre, suivant le régime auquel est soumis l'animal.

C'est encore Laguesse et son élève Gontier de Laroche (78) (55 *bis*) qui se sont adonnés surtout à l'étude du pancréas séparé de l'intestin, après greffe sous la peau ou ligature et résection des canaux.

Ils remarquent qu'à mesure que les acini s'atrophient, étouffés par la sclérose, les îlots se développent, se multiplient par transformation des acini, si bien que la glande finit par n'être plus constituée que par une glande endocrine (pour employer l'expression de Laguesse) avec parfois, surtout si l'on examine tardivement, présence de tubes indifférents, donnant, par bourgeonnement des acini mal différenciés, si bien que la glande a repris un aspect fœtal.

Malheureusement ces résultats si nets chez le lapin après exclusion d'une portion de la glande sont moins concluants lorsque les auteurs examinent des greffes pratiquées chez le chien dans l'expérience classique.

Pourtant Ssobolew examinant dans ces conditions deux greffes, l'un au cinquantième jour, l'autre au centtrentième jour, trouve les acini atrophiés et les îlots à peu près conservés.

Schulze chez le cobaye, après ligature en masse d'une portion de pancréas, voit également les îlots persister alors que le reste du pancréas s'atrophie.

Dale chez le chien voit la transformation du pancréas

non détruit en îlots, quoique les îlots présentent également quelques altérations.

Herxheimer lui-même (*Verhandlungen der deutsche pathol. gesellschaft*, 1909) après ligature des canaux chez la poule observe la destruction de la plus grande partie du parenchyme, avec transformation en îlots du parenchyme respecté et hypertrophie des îlots.

On s'est demandé également si le régime alimentaire ne serait pas capable de modifier la structure des îlots, selon qu'il leur impose plus ou moins de travail. Ssobolew note chez les animaux nourris d'hydrates de carbone les cellules d'îlots plus granuleuses. Marassini (*Rivista di fisica*, Pavie, 1907) obtient l'hypertrophie des îlots par les injections et l'ingestion de glucose. Dale, Swale Vincent et Thompson ont des résultats identiques par la sécrétine, mais surtout par l'action du jeûne qui amènerait un processus de transformation des acini en îlots ; si l'on recommence à nourrir les animaux après le jeûne, on observerait une nouvelle diminution des îlots. Laguesse a obtenu les mêmes résultats au cours d'expériences identiques.

Lazarus en 1907 observait chez des lapins rendus diabétiques par la phloridzine une hypertrophie et une hyperplasie considérables des îlots de Langerhans du pancréas. Van Leersum et M^me^ Polenaar (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak.*, 1910, LXII) reprenant les mêmes expériences, avec détermination numérique des îlots sur des coupes sériées ne purent confirmer le fait.

Mais cette question des modifications apportées par le régime reste encore bien indécise. Les différences

si nombreuses qui existent d'un individu à l'autre dans le nombre, le volume, la répartition des îlots la rendent tout spécialement difficile à résoudre.

Aux preuves anatomo-pathologiques de la sécrétion interne des îlots se rattache toute la question des modifications du pancréas dans le diabète humain, question qui est encore l'objet de polémiques et de discussions passionnées.

Il semblerait que quelques statistiques puissent trancher rapidement la question ; mais on sent à la lecture des travaux, que l'observation des faits se ressent des conceptions des auteurs et de leurs idées sur l'origine des îlots et sur leur évolution.

C'est sur une étude résumée des principales modifications observées dans le pancréas des diabétiques que nous terminerons cette revue générale longue et pourtant encore incomplète de la question du diabète pancréatique.

Il ne sera question ici que des observations faites à partir de 1893, époque à laquelle, à la suite des recherches de Laguesse, on commence à s'intéresser aux îlots de Langerhans, les observations antérieures se bornant le plus souvent à de simples constatations macroscopiques et étant toujours incomplètes au point de vue histologique.

Lemoine et Lannois en 1895 (85) décrivent chez les diabétiques la sclérose inter et intra-acineuse allant jusqu'à la cirrhose monocellulaire.

Fleiner (42) signale les lésions scléreuses et les foyers de nécrose trouvés dans le pancréas d'un diabétique gras.

Hansemann (58) dans son premier travail (1894) s'attache principalement à décrire l'atrophie granuleuse des cellules des acini, sans faire mention de l'état des îlots.

Dieckhoff (1894) (32) étudie 19 pancréas, 7 de diabétiques qui présentaient presque toutes les modifications constatées dans les travaux ultérieurs :

Dans trois cas, diminution du nombre des îlots ;

Dans un cas, disparition de ces îlots ;

Dans un cas, modifications qualitatives des îlots ;

Dans deux cas, pas de modifications insulaires.

Dans un seul de ces cas, les îlots étaient altérés légèrement, alors que le parenchyme était intact ; dans les autres cas, le parenchyme était très altéré.

Dans les pancréas non diabétiques, Dieckhoff note des transformations profondes des acini avec îlots normaux, mais dans d'autres cas, transformation des deux tissus. Il finit par se prononcer contre la théorie insulaire.

Deux ans après (1896), paraît le travail de Kasahara (69). Celui-ci étudie trois pancréas de diabétiques et plusieurs de non-diabétiques. Chez les trois diabétiques, il trouve des îlots rares, des acini très altérés. Chez plusieurs non-diabétiques, il trouve les îlots absents. Il conclut au rejet de la théorie insulaire.

Schlesinger fait des constatations identiques.

Opie (108) en 1900 et 1901 étudie les pancréatites chroniques interstitielles ; il y distingue la sclérose interlobulaire qui respecte les îlots et peut devenir secondairement inter-acineuse, et la sclérose primitivement inter-acineuse qui frappe de bonne heure les îlots et

entraîne le diabète. Deux fois Opie signale chez des diabétiques la dégénérescence hyaline des îlots sans sclérose du parenchyme acineux.

Gentès en 1901 trouve à l'autopsie de trois diabétiques un pancréas normal et deux autres altérés : dans l'un, sclérose péri ou intra-langerhansienne, dans l'autre, dégénérescence hyaline de quelques acini et de quelques îlots.

Wright et Joslin (1901), (*The journal of medical Research*, vol. VI, 1901) étudient 9 pancréas diabétiques. Dans 3 cas, ils signalent la dégénérescence hyaline des îlots.

Hansemann (58) dans un nouveau travail mentionne l'état des îlots. Il étudie 34 cas de diabète humain. Il y retrouve l'atrophie granuleuse des cellules des acini, la polysarcie ; dans 6 cas seulement, il trouve une dégénérescence peu intense des îlots. Hansemann considère ces lésions insulaires comme un phénomène secondaire produit par la striction du tissu conjonctif environnant. Il critique très sévèrement certaines observations d'Opie et conclut au rejet de la théorie insulaire.

Weichselbaum et Stangl (*Wiener Klin. Wochenschrift*, 1901 et 1902), étudient 35 cas de diabète et concluent en faveur de la théorie insulaire du diabète.

Ssobolew (1902) (135) note treize fois sur quinze pancréas de diabétiques une diminution numérique notable des îlots ou leur disparition complète. Il étudie comparativement les altérations de dix pancréas de non-diabétiques et trouve dans six cas des modifications de dimensions des acini, tandis que les îlots sont intacts.

Lorsque la sclérose acineuse est plus développée (lithiase canaliculaire), les îlots peuvent être légèrement modifiés, infiltrés de cellules rondes. Dans deux cas seulement, les îlots étaient très rares et dans un de ces cas, en dégénérescence graisseuse.

Max Herzog (*Wirchow's Archiv.*, Bd. CLXVIII, 1902), sur cinq pancréas de diabétiques constate, tantôt la diminution numérique des îlots, tantôt leur dégénérescence hyaline ou leur atrophie par sclérose conjonctive. Dans un cas avec un léger degré de sclérose interlobulaire et par places inter-acineuse, il ne trouve plus un seul îlot, mais seulement de point en point de petites cicatrices fibreuses qui semblent en marquer l'emplacement.

Curtis (30 *bis*) trouve en 1902 à l'autopsie d'un diabétique un kyste dans la queue du pancréas. Il note en outre de la sclérose péri-acineuse, péri et intralobulaire, disparition d'une quantité d'îlots de Langerhans et sclérose de quelques-uns. Gellé complète de la façon suivante cette observation : Nombreux acini avec 8, 12, 16 cellules centro-acineuses, analogues aux phases ultimes d'évolution des formes insulo-acineuses, rareté extrême des îlots avec sclérose de ceux-ci, formes insulo-acineuses nombreuses. Quelques formes acino-insulaires, mais moins nombreuses et moins nettes que celles que l'on observe dans les pancréatites non diabétiques ou dans les pancréatites expérimentales.

Schmidt (134 *bis*) sur treize pancréas de diabétiques observe huit fois l'intégrité de la glande, sept fois de l'atrophie avec lipomatose alors que les îlots étaient sains et huit fois des lésions insulaires ; dégénéres-

cence hyaline, atrophie et sclérose langerhansienne.

Finney (1903) affirme l'existence d'une relation entre les altérations insulaires et le diabète. Les faits de Gutman (*Wirchow's Archiv.*, 177, 1903) ne sont pas en faveur de la théorie insulaire.

Lépine publie deux autopsies de diabétiques ; dans un cas, pancréas dur avec sclérose péri et intra-insulaire ; dans un autre, sclérose artérielle avec infiltration embryonnaire, dégénérescence hyaline et sclérose des îlots.

En 1904, à l'autopsie de cinq diabétiques, MM. Thoinot et Delamare (160) trouvent dans quatre cas des lésions insulaires spécifiques. Dans un cas où la glande était peu altérée, les îlots avaient complètement disparu.

Lancereaux (1904) (79) publie quatre cas de diabète avec examen histologique fait par Laguesse. Dans le premier cas, surcharge graisseuse, sclérose péri-acineuse, sclérose insulaire ; dans le second, sclérose péri-acineuse, péri-vasculaire, péri-canaliculaire, îlots rares, nombreuses formes de transition dont plusieurs avec dégénérescence hyaline ; dans le troisième, lithiase pancréatique avec sclérose inter-lobulaire, cellules acineuses nécrosées, îlots de Langerhans disparus, sauf en un point de la portion splénique où ils constituent à eux seuls tout le tissu glandulaire ; dans le quatrième cas, sclérose diffuse intra-lobulaire avec îlots très rares. Lancereaux conclut que les îlots de Langerhans doivent jouer un rôle prépondérant dans la genèse du diabète.

Sauerbeck (1904) (130) chez dix-sept diabétiques a

trouvé une fois le pancréas normal ; dans les autres cas, il trouve en général à la fois des lésions des îlots et des acini, avec diminution assez fréquente du nombre des îlots.

Lazarus étudie les pancréas de deux diabétiques et trouve dans un cas le pancréas complètement sclérosé ; dans le second cas, grosse altération pancréatique portant sur les acini et les îlots.

Hoppe-Seyler (67) a observé chez les diabétiques des lésions vasculaires avec graves altérations des îlots.

Siebel dans deux cas sur trois trouve le pancréas altéré, dans un cas en totalité ; dans le second cas, dans les îlots seulement qui ont presque complètement disparu.

Karakascheff (1904) (68) examine cinq pancréas de diabétiques. Il signale à la fois des lésions du parenchyme et des îlots ; dans un cas, la dégénérescence hyaline des îlots. Il pense que ce ne sont pas spécialement les îlots qui sont en rapport avec le métabolisme des hydrates de carbone, mais que toute la glande y joue un rôle important. Pourtant les îlots, s'ils n'ont pas de fonction spéciale, représentent la partie la plus résistante aux altérations. Si une certaine quantité seulement des îlots dégénère, les autres reforment de nouveaux acini. Karakascheff semble donc avoir vu des formes de transition et admettre la transformation des acini en îlots.

Betts dans un cas de diabète observe dans la queue du pancréas de la sclérose inter-acineuse ; la sclérose était généralisée ; sclérose des gros vaisseaux.

D'Amato trouve dans un cas de diabète le pancréas atrophié, avec lésions du parenchyme et des îlots.

Pearce (113) sur six cas de diabète avec examen histologique trouve dans cinq des lésions ou modifications graves des îlots avec parenchyme le plus souvent également altéré. Dans un cas seulement, il y avait légère sclérose du parenchyme avec îlots normaux.

En 1905, Gellé dans sa thèse note dans le pancréas de deux diabétiques de grosses altérations ; sclérose, dégénérescence graisseuse, et surtout diminution du nombre et altérations des îlots ; il commence à attirer l'attention sur les formes de transition.

Herxheimer (1906) (63) étudie cinq cas de diabète. Il désigne sous le nom de cirrhose pancréatique l'altération qu'il rencontre dans la plupart de ces cas, par analogie avec la cirrhose hépatique. Comme dans la cirrhose hépatique, il rencontre en effet des signes de régénération : abondance de néo-canalicules excréteurs, formations adénomateuses, tantôt différentes des îlots, tantôt ressemblant à des îlots énormes.

Herxheimer admet la formation d'îlots aux dépens du parenchyme glandulaire et entrevoit des formes de transition entre les deux tissus. Il ne pense pas d'ailleurs, contrairement à Laguesse, que ces transformations puissent exister en dehors d'états pathologiques.

Dans ses cinq cas, Herxheimer trouve toujours des altérations des îlots ; dégénérescence hyaline, sclérose. Il ne croit pas pourtant que les altérations insulaires soient seules responsables du diabète qu'il considère

comme relevant d'une insuffisance glandulaire totale, parenchyme et îlots.

Mac Callum en 1907 (95) étudie deux cas de diabète, en particulier chez un enfant de dix ans. Il trouve des îlots d'apparence hypertrophique qu'il croit nés de la transformation du parenchyme, se trouvant amené lui aussi à admettre des transitions entre les deux tissus. Les îlots présentaient d'importantes modifications de structure.

Thoinot et Delamare (140) dans leur second mémoire (mars 1907) étudient quatre diabètes maigres et trois diabètes gras. Dans des cas où à première vue les îlots semblaient intacts, ils y trouvent d'importantes altérations cellulaires. Ils observent en général à la fois la sclérose du parenchyme et celle des îlots.

Dubs (1907) (34) étudie trois cas de diabète. Dans un cas de diabète bronzé : infiltration des cellules acineuses par du pigment ocre, sclérose péri et intra-lobulaire, îlots rares, sclérosés avec dégénérescence pigmentaire, formes de transition nombreuses.

Chez un diabétique maigre, il observe l'absence des îlots dont on distingue avec difficulté des vestiges sous forme d'amas cellulaires à noyaux pycnotiques, à protoplasma chargé de fines granulations graisseuses.

Dans son troisième cas il n'a pas trouvé d'altération pancréatique.

Sur 64 pancréas témoins de non-diabétiques qu'il étudie, il trouve très rarement des lésions insulaires légères, alors que les altérations du parenchyme sont relativement fréquentes.

Halasz (1908) étudie treize cas de diabète. Il pense que chez les jeunes sujets on peut ne pas trouver de modifications pancréatiques : il y aurait plutôt insuffisance congénitale. Chez les sujets âgés, on trouve toujours des altérations portant sur les deux éléments de la glande, mais surtout sur les îlots.

Visentini (1908) (*Il Morgagni*) observe un cas de cancer du pancréas avec sclérose, destruction du parenchyme glandulaire, mais îlots intacts : il n'y avait pas eu de diabète.

Il étudie quatre cas de cirrhose du foie avec sclérose pancréatique, mais îlots normaux : il n'y avait pas eu de diabète.

Dans un cas de diabète gras, altérations des îlots ; dans deux cas de diabète maigre à marche rapide, dégénérescence hyaline des îlots.

Kenthe (1909) (69 *ter*) dans un cas de diabète grave par lithiase avec sclérose et stéatose du pancréas observe des îlots hypertrophiés.

Russel L. Cecil (1908-1909) (125) observe 90 cas de diabète et arrive aux conclusions suivantes :

1° Le pancréas est modifié dans plus de 8 cas.

2° Dans tous les cas où le pancréas est modifié, il y a toujours altération des îlots : sclérose, dégénérescence hyaline, infiltration leucocytaire et hypertrophie.

3° Dans quelques cas, 12 sur 90, les altérations sont limitées aux îlots.

4° Dans 16 cas de dégénérescence hyaline des îlots la durée du diabète fut de 3 ans 1/2. Elle fut de 11 mois dans 6 cas d'infiltration leucocytaire péri-insulaire.

5° La destruction des îlots peut s'accompagner d'hypertrophie compensatrice des îlots restants.

6° Dans 12 °/₀ des cas, il n'y a pas de modifications du pancréas. Mais dans la moitié de ces cas sans altérations, les dimensions du pancréas ou le nombre des îlots étaient inférieurs à la normale.

7° Dans 50 °/₀ seulement des cas de diabètes survenant avant 30 ans, on observe des modifications du pancréas ; 75 °/₀ des diabétiques chez lesquels on n'a pas trouvé de modifications du pancréas avaient moins de 30 ans ; 97 °/₀ des diabétiques âgés de plus de 30 ans présentent des modifications pancréatiques (pancréatite inter-acineuse et sclérose artérielle dans 86 °/₀ des cas).

8° La pancréatite inter-acineuse est toujours accompagnée de sclérose artérielle.

9° La pancréatite chronique inter-lobulaire, quand il y a eu diabète pendant la vie, s'accompagne toujours de sclérose ou de dégénérescence hyaline des îlots.

Dans la discussion qui suivit cette communication de Cecil, Norris dit avoir observé quatre cas de diabète avec dégénérescence hyaline des îlots. Il n'a observé aucune modification des îlots dans deux cas de pancréatite inter et intra-lobulaire sans diabète. Mais il ne considère pas la sclérose vasculaire comme cause du diabète, observant la sclérose des vaisseaux du pancréas chez beaucoup d'artério-scléreux.

Janeway dans cette même discussion dit avoir observé quatre cas de diabète à évolution rapide où le pancréas était normal. Il en serait ainsi d'après lui en général dans les diabètes très graves ou de durée très courte ;

les modifications du pancréas s'observent dans les diabètes d'individus plus âgés ; mais elles s'observent aussi souvent en dehors du diabète.

Saltykow (1909)(128) rapporte les résultats de l'examen du pancréas de neuf diabétiques. Toujours il observe des modifications de l'organe. Dans trois cas, atrophie granuleuse de Hansemann très marquée, avec deux fois lipomatose modérée ; dans trois cas, cirrhose de Herxheimer avec lipomatose.

Dans ces six cas les îlots sont modifiés : une fois, il ne trouve pas un îlot typique, mais seulement de rares formes de transition ; une autre fois, le nombre des îlots est diminué ; quatre fois, les îlots ne sont pas diminués de nombre, mais sont altérés ; ils présentent de la sclérose, de l'atrophie des cellules épithéliales qui prennent un aspect lymphocytaire, de la dégénérescence hyaline.

Dans les trois autres cas de diabète, il y avait sclérose interlobulaire, avec sclérose extrêmement légère inter-acineuse. Deux fois les îlots très rares sont beaucoup plus fortement sclérosés que le parenchyme qui les entoure ; ils présentent dans le troisième cas de la dégénérescence hyaline.

Dans vingt et un pancréas de non-diabétiques qu'examine Saltykow, les lésions sont beaucoup moins marquées en général : dans certains cas de sclérose, de lipomatose, les îlots restent seuls conservés.

Saltykow cite deux cas très favorables à la théorie insulaire : dans un cas de diabète grave, le pancréas n'était pas modifié à l'œil nu. L'examen microscopique

montrait une dégénérescence hyaline très prononcée de la plupart des îlots, les autres sont sclérosés ou atrophiés. Dans un autre cas, il n'y avait pas de diabète. Le canal cholédoque et le conduit pancréatique étaient oblitérés par des calculs ; le canal de Wirsung était très élargi, le pancréas fortement scléreux. Pourtant les îlots sont très nombreux et volumineux.

Enfin Saltykow cite un cas où il suppose que le diabète avait disparu après régénérescence des îlots. Il s'agit d'une femme âgée qui deux ans avant sa mort était certainement diabétique, et qui à la fin ne l'était plus. On trouve à l'autopsie : de la lipomatose, de la sclérose intra-lobulaire et inter-acineuse, de la dégénérescence hyaline ou de la sclérose de beaucoup d'îlots. Mais on trouvait en outre un grand nombre d'îlots extrêmement gros du type adénomateux et de nombreuses formes de transition.

Voilà donc encore un anatomo-pathologiste qui signale ces formes de transition sur lesquelles Laguesse n'a cessé d'attirer l'attention.

En 1910 Chavigny et Schneider (26) trouvent à l'autopsie de trois diabétiques maigres : lithiase pancréatique, cancer de la tête du pancréas, pancréatite scléreuse avec zones inflammatoires subaiguës et hémorragies.

Parmentier et Chabrol (110) étudient neuf cas de diabète ; ils observent en général des lésions du parenchyme et des îlots, quelquefois l'hyperplasie de ces derniers. Pour eux, comme pour MM. Gilbert et Lereboullet, les lésions des pancréas diabétiques auraient fréquemment un point de départ canaliculaire.

Marcel Labbé et Vitry (74) rapportent un cas de diabète avec lithiase pancréatique. Il s'agit d'une femme jeune qui avait présenté les signes classiques d'insuffisance pancréatique externe (stearrhée, non-digestion des fibres musculaires) morte de tuberculose. A l'autopsie, le canal de Wirsung dilaté contient des calculs ramifiés nombreux dont les prolongements s'enfoncent dans les canaux secondaires ; sclérose marquée de tout l'organe ; quelques formations lobulées formées d'acini disposés en amas au milieu du tissu de sclérose. Pas d'îlots de Langerhans intacts, mais formations adénomateuses ressemblant aux formes de passage de Laguesse.

Deux mémoires récents sont tout particulièrement importants, celui de Gellé et le gros travail de Weichselbaum.

Gellé (49) ayant étudié la question du diabète dans sa thèse, puis avec son maître Curtis (Soc. de médecine du Nord, 25 oct. 1907. Congrès de médecine de Paris, oct. 1907. *Echo médical du Nord*, 1907) publie deux mémoires dans le *Bulletin de la Société Anatomique*, l'un sur les pancréatiques diabétiques, l'autre sur les pancréatites non diabétiques.

Pour lui, les pancréatites diabétiques seraient les unes d'origine vasculaires, avec îlots souvent primitivement lésés, atteints, de dégénérescence hyaline ou de sclérose, avec fine sclérose dissociante sans larges bandes et souvent œdème dans le tissu conjonctif, les autres d'origine canaliculaire avec sclérose à larges bandes autour des canaux, souvent infiltration graisseuse dissociant les

lobules, îlots rares, parfois sclérosés ; mais surtout abondance de formes de transition insulo-acineuses.

Ici il s'agirait non plus de lésion primitive des îlots, mais d'un arrêt dans leur rénovation et d'un envahissement secondaire par la sclérose relevant des lésions parenchymateuses. Il y a alors insuffisance insulaire secondaire. Tandis que les pancréatites vasculaires correspondraient en général aux diabètes maigres, à évolution rapide, les pancréatites canaliculaires correspondraient aux diabètes gras.

Weichselbaum (146) rapporte en 1910 dans *Berichte der Akademie der Wissenschaften zu Wien* une statistique de 183 cas de diabète dont les pancréas ont été examinés histologiquement, dans laquelle il fait d'ailleurs rentrer les cas antérieurement observés par lui avec Stangl. Il s'attache surtout à la description des lésions insulaires qu'il considère comme la cause du diabète. Il signale la diminution souvent extrêmement marquée du nombre des îlots. Il insiste surtout sur la dégénérescence hydropique des îlots, modification du protoplasma qui aboutit à sa vacuolisation, puis à son homogénéisation. Aux phases ultimes, le noyau au milieu d'un protoplasme transparent, incolore, finit par se détruire ; souvent il ne se détruit pas ; mais les cellules de l'îlot sont mal limitées, les noyaux diminuent, se rapprochent, se tassent, deviennent plus colorables et finissent par prendre l'aspect de lymphocytes.

Cette dégénérescence peut aboutir à l'atrophie de l'îlot, ayant pour conséquence la prolifération du tissu

conjonctif autour de l'îlot et dans l'îlot et la dilatation vasculaire.

Il signale dans 28 °/₀ des cas la dégénérescence hyaline des parois des capillaires insulaires. C'est une lésion qu'on observe surtout chez les sujets ayant dépassé 50 ans et qui semble être en rapport avec la sclérose artérielle.

La sclérose péri-insulaire et intra-insulaire morcelant l'îlot accompagne en général la sclérose inter ou intra-lobulaire avec ou sans lipomatose. C'est une lésion fréquente surtout à un âge avancé, paraissant coïncider avec l'artério-sclérose.

Les hémorragies insulaires peuvent accompagner la dégénérescence hydropique et la sclérose des îlots.

Weichselbaum est partisan de la pérennité insulaire et n'admet pas les transformations du parenchyme en îlots et des îlots en acini. Pourtant, il observe des formes anormales qu'il considère comme des régénérations d'îlots aux dépens non du parenchyme, mais de petits canaux excréteurs. Il signale également l'hypertrophie des îlots.

D'une étude historique générale du problème anatomo-pathologique du diabète se dégage difficilement une idée d'ensemble, tellement sont dissemblables les lésions décrites par les uns et par les autres. On a pourtant fréquemment l'impression que des auteurs ayant des conceptions théoriques très différentes ont observé les mêmes modifications, mais les ont décrites différemment.

Pour ne prendre qu'un exemple, ne serait-ce pas des

formations analogues que les anatomo-pathologistes lillois appellent formes de transition et que Weichselbaum appelle régénération des îlots, îlots hypertrophiques? Bien plus, dans les modifications des acini, Weichselbaum mentionne que les cellules centro-acineuses sont beaucoup plus nombreuses dans le diabète que dans d'autres maladies. Curtis et Gellé décrivent également dans les pancréatites diabétiques des acini anormalement riches en centro-acineuses qu'ils considèrent comme les formes ultimes de la transformation insulo-acineuse.

DEUXIÈME PARTIE

ANALYSE DE QUELQUES TRAVAUX SUR LES DIABÈTES CONSÉCUTIFS AUX ABLATIONS PARTIELLES DU PANCRÉAS

Dans notre étude expérimentale, nous nous proposons surtout de reproduire et d'étudier des formes de diabète à longue évolution.

De nombreux auteurs, nous l'avons vu, malgré quelques travaux très démonstratifs, continuent à penser que le diabète expérimental ne peut apparaître qu'à la condition que le pancréas soit totalement enlevé, les plus petits fragments glandulaires pouvant empêcher son apparition ; ces mêmes auteurs considèrent le diabète expérimental comme un diabète à évolution extrêmement rapide, caractérisé plus encore par la dénutrition, l'amaigrissement, la rapidité avec laquelle se cachectise l'animal que par la glycosurie qui, si elle ne fait jamais défaut, est souvent très irrégulière dans sa marche et dont la faible intensité peut être en complet désaccord avec la gravité de l'affection.

Les diabètes de très longue durée consécutifs à des

ablations pancréatiques, seulement partielles, comme les cas de SANDMEYER, sont encore considérés généralement comme des faits tout à fait inexplicables et d'ailleurs exceptionnels.

Il est à noter du reste que la plupart des expérimentateurs, physiologistes, chimistes, désireux d'obtenir en vue de recherches déterminées des animaux diabétiques et peu soucieux d'observer en cliniciens l'évolution de ces diabètes, se sont appliqués à pratiquer des extirpations pancréatiques aussi complètes que possible, négligeant souvent les précautions nécessaires pour assurer à leurs animaux une survie notable.

C'est ainsi que LÉPINE lie en général l'artère pancréatico-duodénale ; ce qui entraîne presque fatalement la mort de l'animal par gangrène du duodénum à brève échéance. Il se contente d'étudier avec une minutie et une précision extraordinaires le diabète des premières heures.

Pourtant des travaux déjà nombreux nous avaient fait connaître ces formes prolongées du diabète pancréatique expérimental, si intéressantes, puisqu'elles rappellent presque en tous points le diabète humain.

C'est MINKOWSKI lui-même qui le premier a étudié ces formes. Dès 1890, un an après son premier travail, à la suite d'un article de LÉPINE, il publie ses recherches sur ce point. Si en général l'apparition du diabète n'est pas de règle après ablation partielle du pancréas, il a pourtant dans deux cas où il avait laissé à peu près le douzième ou le quinzième de l'organe, observé un diabète à forme grave, aussi grave qu'après extirpation

totale et pourtant l'examen anatomique lui prouva que les portions la glande laissées en place fonctionnaient encore.

Dans deux autres cas, l'extirpation partielle du pancréas ne détermina qu'une glycosurie passagère, attribuable à l'altération que fait subir l'opération à la glande restante.

Enfin dans un cas, l'extirpation partielle du pancréas reproduisit une forme légère de diabète. A un chien de 12 kilogrammes, il enlève un morceau de pancréas de 32 centimètres de long et de 31 grammes et laisse l'extrême pointe de la portion descendante sur une longueur de 3 centimètres. Le diabète n'apparut qu'au bout de cinq jours ; il ne se montrait qu'avec une nourriture riche en hydrates de carbone, pour disparaître par le régime carné.

Dans un autre cas cité par Minkowski en 1893 (*Unters. über diab. mell.*), chez un chien à qui on avait enlevé 22 grammes de pancréas et laissé une portion de 2 centimètres, le sucre apparut au bout de cinq jours, la moyenne se maintenant pendant quinze jours à 35 grammes. Le rapport $\frac{\text{glucose}}{\text{azote}}$ est très variable, 2,07 à 9,55. La survie fut de quarante et un jours avec glycosurie constante. A l'autopsie, Minkowski retrouve au milieu d'adhérences le fragment pancréatique histologiquement très altéré.

En 1895, Sandmeyer publiait l'observation complète de deux animaux qui, longtemps après une ablation très incomplète du pancréas, présentèrent un diabète d'abord

très léger, mais dont la gravité alla progressivement en croissant jusqu'à la mort.

A l'époque où ils parurent, ces faits eurent un assez grand retentissement. L'abondance et la minutie des détails, quelques remarques curieuses, comme celles qui concernent l'effet de l'ingestion par ces animaux de pancréas cru, contribuèrent encore à attirer l'attention sur ce travail, si bien que l'on a donné, on ne sait trop pourquoi, le nom de diabète de Sandmeyer aux formes prolongées du diabète expérimental, consécutives à certaines ablations partielles du pancréas.

La première observation de Sandmeyer est celle d'un animal de 12 kilogr. 010 qui fut opéré le 6 avril 1892. Il extirpa un fragment de pancréas de 24 centimètres de long, du poids de 28 grammes, laissant la partie libre de la portion duodénale sur une longueur d'environ 3 centimètres. L'artère et la veine arrivant à la pointe de ce fragment avaient été liées. Du 6 avril au 17 août, c'est-à-dire pendant quatre mois, l'animal présenta une glycosurie très légère et très irrégulière, faisant parfois défaut pendant dix jours, quinze jours, pour reparaître ensuite, oscillant entre 1 et 3 grammes par jour, s'élevant exceptionnellement jusqu'à 11 et 12 grammes.

Cet animal en imminence de diabète entra brusquement, quatre mois après l'opération, le 17 août, dans le grand diabète continu, éliminant quotidiennement de 10 à 30 grammes et même 40 grammes de glucose. L'animal mourut le 15 octobre, c'est-à-dire environ deux mois après son entrée dans le grand diabète continu.

La seconde observation de Sandmeyer est celle d'un

chien de 5 kgr. 020. Le 4 janvier 1892, il lui enlève un morceau de pancréas du poids de 15 grammes ; il laisse un fragment de glande au voisinage de la rate, d'une longueur de 3 centimètres. L'animal resta sept semaines sans glycosurie ; les premières traces de sucre d'ailleurs très minimes, en général moins de 1 gramme par jour, ne furent trouvées dans l'urine qu'à partir du 21 février. Pendant onze mois, il y eut une glycosurie légère et inconstante, sans changement notable même après ingestion de pain. Douze mois après l'opération, la glycosurie augmente, montant parfois jusqu'à 9 et 10 grammes par jour, en même temps que diminuait le nombre des jours où la glycosurie faisait défaut. Treize mois et demi après l'opération, le diabète fut permanent. Pendant trois mois, l'animal n'élimina que de petites quantités de sucre, étant nourri de viande. Puis l'élimination de sucre augmenta et pendant cinq mois, on assista à l'évolution d'un grand diabète avec élimination quotidienne oscillant entre 20 et 50 et même 60 grammes de sucre, rapport $\frac{\text{glucose}}{\text{azote}}$ en général égal à 2. L'animal mourut le 19 octobre 1893, huit mois après le début du diabète continu, un an et neuf mois après l'opération.

L'acétone et l'acide diacétique furent rarement trouvés chez ces animaux, ou plutôt, si la réaction de Gerhardt ne fut trouvée que deux fois chez le second animal, au moment où on lui fit ingérer du pancréas cru, l'acétone fut trouvée presque continuellement et même d'une façon très précoce, mais son élimination

fut extrêmement faible et n'augmenta pas pendant l'évolution du diabète.

A l'autopsie, chez le premier animal la portion pancréatique restante ne consistait plus qu'en quelques petits lobules qui ne purent être trouvés que par des coupes en série de la concavité du duodénum, lobules très sclérosés et infiltrés.

Chez le deuxième animal, la portion pancréatique restante fut trouvée derrière l'estomac ; il n'y avait plus trace de tissu glandulaire, mais seulement du tissu conjonctif avec quelques zones d'infiltration embryonnaire et sur les coupes superficielles, des nids de cellules ganglionnaires. Un autre très petit fragment trouvé vers la portion descendante du duodénum montrait à la coupe des cellules glandulaires peu modifiées, avec pourtant sclérose et infiltration embryonnaire.

Le foie est à peu près normal histologiquement chez les deux animaux ; il pèse 202 grammes chez le premier ; 118 gr. 5 chez le second et ne présente pas de dégénérescence graisseuse ; pas de réaction du glycogène. Les reins sont intacts. Les muscles ne présentent pas de dégénérescence graisseuse. Sandmeyer pense que les dégénérescences graisseuses du foie, des reins, des muscles, observées par Mering et Minkowski et par lui-même dans les ablations totales du pancréas en une seule séance, doivent relever des suppurations qui sont presque constantes.

Hédon a complété ces données sur cette forme chronique du diabète pancréatique expérimental. Lorsqu'on laisse, dit-il, le tiers ou même le cinquième de la glande,

la glycosurie fait sûrement défaut ; elle manque même parfois lorsqu'il subsiste un fragment de glande bien plus petit. Il ajoute avec Minkowski « que ce n'est pas tant le volume du fragment glandulaire qui importe que l'état de sa nutrition (irrigation, innervation). »

Lorsque, dit Hédon, le diabète survient dans des cas d'extirpation partielle, ou bien il est atténué, réduit parfois à une simple glycosurie alimentaire, lorsqu'on met l'animal à un régime hydro-carboné, ou bien il ne survient que tardivement, après plusieurs mois, augmentant progressivement et pouvant se transformer en diabète grave, comme si le reliquat glandulaire dégénérait lentement.

Hédon, dans les « Travaux physiologiques, 1898 », rapporte deux expériences où, après extirpation incomplète du pancréas, il n'y eut pas de glycosurie, le sucre n'apparaissant qu'après l'ablation du fragment laissé en place, fragment de la queue du pancréas pourtant très sclérosé par la rétention du suc pancréatique. Les traumatismes opératoires déterminaient bien des glycosuries, mais passagères.

Il rapporte ensuite trois expériences où il réussit à obtenir les formes de diabète atténué vues par Minkowski. Dans l'une d'elles, il s'agit d'une simple glycosurie alimentaire, cessant lorsque l'animal est au régime carné. Dans la seconde, ce fut encore une glycosurie alimentaire, le sucre n'apparaissant dans l'urine qu'après ingestion de quantités considérables de pain, de saccharose ou de glucose. Dans la troisième expérience citée, Hédon obtint une glycosurie d'abord légère et

inconstante qui finit par devènir plus marquée et persistait même après un jeûne de près de vingt-quatre heures, quoique nettement influencée par l'alimentation. Cependant la glycosurie ne dépassait guère 3 °/₀.

Hédon a pu reproduire enfin les glycosuries vues par Sandmeyer, glycosuries tardives après extirpation très incomplète du pancréas et augmentant progressivement d'intensité jusqu'à devenir des diabètes graves.

Signalons encore quelques autres recherches entreprises dans le même ordre d'idées.

Thiroloix, dans sa thèse, cite deux observations où des fragments glandulaires furent intentionnellement laissés au cours d'une pancréatectomie, une fois dans la portion splénique, une fois dans la concavité gastro-duodénale. Dans ce dernier cas, la survie fut très remarquable, 81 jours ; l'état général fut pendant longtemps satisfaisant et l'on vit même pendant une quinzaine de jours l'animal augmenter de poids malgré la continuité de la glycosurie. A deux reprises, la glycosurie fit défaut pendant trois jours ; le reste du temps, elle fut continue à un taux élevé jusqu'à 60, 70 et 80 grammes par jour pour un chien de 9 kilos.

Carnot (20) a pu obtenir plusieurs fois des glycosuries transitoires après injections de culture de colibacille ou de bacille de Koch dans les canaux ou les voies lymphatiques du pancréas.

Dans une très curieuse expérience, il a pu reproduire par injection de bacille de Koch dans les voies lymphatiques de la glande, un diabète de très longue durée (5 mois) assez irrégulier, parfois intense (jusqu'à

69 grammes de sucre par litre). L'examen histologique du pancréas lui a permis de constater de la sclérose péri-vasculaire et péri-canaliculaire, sclérose fine par places avec de nombreuses cellules conjonctives, pénétrant dans les lobules et même dissociant les acini. Il y a souvent prolifération irritative des cellules dont le nombre est augmenté. Il en résulte un aspect très dense, très coloré, un peu confus de ces points spéciaux. Il existe enfin de la dégénérescence graisseuse.

Il est très intéressant de constater expérimentalement les rapports de la sclérose fine et dissociante avec le diabète, rapports sur lesquels les examens anatomo-pathologiques pratiqués chez l'homme attirent si souvent l'attention. Il est regrettable que l'état des îlots de Langerhans ne soit pas signalé dans cette observation. L'attention n'était pas encore à cette époque attirée comme il convient sur ces formations.

De Renzi et Reale, dans un cas où ils avaient conservé le huitième du pancréas, ont vu éclater un diabète aigu. A l'autopsie ils ont trouvé 2 grammes de pancréas histologiquement normal et digérant l'amidon et la fibrine.

Tiberti et Franchetti (141), à la suite de leurs ablations pancréatiques partielles, voient ou bien l'absence de glycosurie ou bien des glycosuries légères et passagères, ou bien des glycosuries graves. Ces différences leur semblent en rapport avec la quantité de pancréas enlevée.

NOS CONSTATATIONS EXPÉRIMENTALES

La plupart des auteurs qui ont pratiqué des extirpations partielles du pancréas ont laissé des fragments glandulaires soit dans la portion splénique, soit dans la portion deseendante (processus uncinatus), mais pres que toujours à distance des canaux principaux et sans connexion avec l'intestin. Ils désiraient montrer ainsi que l'influence atténuante ou empèchante de ces reliquats glandulaires sur le diabète ne dépend en rien de la sécrétion du suc pancréatique vers l'intestin. Mais les restes glandulaires ainsi abandonnés ne tardent pas à se scléroser par rétention du suc pancréatique, ce qui explique les diabètes très tardifs comme ceux de Sandmeyer. Cette sclérose est très différente d'un animal à l'autre ; tantôt la glande est retrouvée presque intacte plusieurs mois après l'opération, tantôt les débris glandulaires sont à grand'peine reconnaissables sous le microscope.

Quand le diabète apparaît dans ces conditions, il est bien difficile de savoir ce qui subsiste de la glande, au moment de son apparition. On suppose en général que, quand un diabète continu survient après une ablation incomplète du pancréas, c'est que la destruction de la glande a été achevée par un processus lent de sclérose et de dégénérescence.

Pour nous rendre mieux compte des conditions nécessaires à l'apparition du diabète pancréatique, nous avons

pensé qu'au lieu d'abandonner un fragment pancréatique à une destruction lente dont il est difficile de prévoir et de mesurer l'étendue, il serait peut-être plus intéressant de laisser un fragment glandulaire de dimensions connues en le protégeant le mieux possible contre toute destruction ultérieure.

Pour cela, le seul moyen était évidemment de conserver toutes les connexions vasculaires, nerveuses et surtout canaliculaires de la portion de glande respectée. Il n'est plus question aujourd'hui de démontrer que la sécrétion pancréatique externe est indépendante du rôle de la glande dans le métabolisme des hydrates de carbone. Les auteurs sont presque unanimes à reconnaître cette indépendance ; il n'y a donc plus aucun intérêt, dans l'étude du diabète, à maintenir loin de l'intestin les reliquats glandulaires. Notre manière d'agir devait avoir pour avantages non seulement d'éviter la sclérose des parties restantes, mais encore, en laissant s'écouler vers l'intestin de petites quantités de suc pancréatique, d'améliorer la résorption et l'assimilation des aliments et de permettre une survie plus longue.

Le problème physiologique que nous nous sommes posé était en effet le suivant : obtenir, par une opération ne lésant que le pancréas, un diabète se rapprochant le plus possible cliniquement de ce que nous observons en pathologie humaine.

Technique

Le chien est l'animal qui anatomiquement se prête le mieux à des recherches sur la physiologie pancréatique.

Son pancréas, libre dans le mésentère duodénal, présente une forme en fer à cheval avec une partie moyenne adhérente à l'intestin, une partie descendante libre ou processus uncinatus qui reçoit par sa pointe le pédicule vasculaire inférieur, artère et veine pancréatico-duodénales inférieures, et une portion splénique très longue également libre. Derrière la portion adhérente ou gastro-duodénale, au point où le méso est le plus court à 1 ou 2 centimètres de l'abouchement dans l'intestin du canal de Wirsung, monte un très gros pédicule vasculaire qui chemine en partie au milieu même du tissu glandulaire. Ce sont les vaisseaux pancréatico-duodénaux supérieurs. L'artère est la plus volumineuse de celles qui nourrissent le duodénum ; sa ligature entraîne presque fatalement la nécrose de l'anse duodénale, suivie de péritonite vers le troisième jour après l'opération.

On peut presque dire que tout le secret de la réussite de l'opération consiste à ménager ces vaisseaux.

Nous choisissons des animaux vigoureux, mais d'assez petite taille, de 7 ou 8 kilogrammes en moyenne.

Le chien, à jeun depuis la veille de l'opération, est anesthésié, soit par le chloroforme, après injection sous-cutanée de morphine ou d'atropine-morphine (0 gr. 01 de morphine et 0,001 d'atropine par trois kilogr. d'animal),

soit par le chloral-morphine intra-péritonéal. Il est rasé, la peau aseptisée à la teinture d'iode. Toutes les précautions d'asepsie, d'usage en chirurgie humaine, doivent être employées avec une extrême rigueur.

L'incision va de l'appendice xyphoïde au voisinage de l'ombilic ; nous la faisons aussi courte que possible pour éviter les éventrations ultérieures qui surviennent fréquemment après de grandes incisions, quand l'animal a infecté ses sutures.

On trouve dans cette région une abondante graisse pré-péritonéale. Le péritoine ouvert, la première anse qui se présente sous le doigt introduit dans la cavité abdominale est l'anse duodénale qui continue l'estomac qu'on reconnaît facilement au toucher. Comme l'anse est libre, le doigt l'amène facilement au dehors et on reconnaît immédiatement la portion descendante du pancréas étalée dans le méso, de coloration gris-rosée bien spéciale.

A l'extrémité de cette portion arrive le pédicule pancréatico-duodénal inférieur.

Il n'est pas indispensable de ménager ces vaisseaux ; on peut très bien les couper entre deux ligatures et comme le mésentère est presque avasculaire jusqu'au pédicule supérieur, on peut libérer par simple traction tout le processus uncinatus libre, jusqu'au commencement de la portion adhérente au duodénum. Une double ligature est placée en ce point sur le pancréas même et la glande sectionnée au bistouri ou au thermocautère.

Cette première ligature, nous la plaçons à environ un centimètre du point ou le Wirsung se jette dans l'intes-

tin, point qu'il est facile de préciser ; car on voit le canal excréteur sous forme d'un petit cordonnet blanc soulever la paroi intestinale.

Le processus uncinatus enlevé, nous allons à la recherche de la portion splénique. Saisissant le pancréas entre le pouce et l'index introduits dans la cavité abdominale, nous le suivons en exerçant de légères tractions jusqu'au moment où les doigts ne sont plus séparés que par une mince lame péritonéale, l'épiploon pancréatico-splénique. On est sûr à ce moment d'avoir entre les doigts l'extrémité splénique du pancréas. Il importe de n'exercer jusque-là sur la glande que des tractions très modérées, car on risquerait de déchirer le pancréas mince et friable et de laisser vers la rate, à son insu, un volumineux fragment glandulaire. Au contraire, quand on est sûr d'avoir entre les doigts l'extrémité splénique, une traction plus vigoureuse déchire toute une portion du mésentère, si faiblement vascularisée qu'elle ne saigne jamais et amène dans le champ opératoire toute la portion splénique libérée. Il faut bien entendu faire attention de ne pas prendre entre les doigts avec l'extrémité splénique du pancréas les vaisseaux spléniques dont la rupture entraînerait une hémorragie mortelle ; c'est un accident qui ne nous est jamais arrivé.

A ce moment se place le troisième temps de notre opération, la dissection du gros pédicule vasculaire pancréatico-duodénal supérieur. Cette dissection, nous la faisons avec les doigts ; le tissu pancréatique friable et peu résistant se laisse facilement séparer des vaisseaux que nous dénudons aussi complètement que possible,

de façon à ne pas laisser autour d'eux des débris pancréatiques plus ou moins dilacérés dont nous ne connaîtrions pas exactement les dimensions et la valeur fonctionnelle.

Enfin, cette opération accomplie, la libération du pancréas est poursuivie un peu au delà des vaisseaux, jusqu'à un centimètre environ du canal de Wirsung. En ce point la glande est sectionnée au bistouri ou au thermocautère entre deux ligatures et la paroi est refermée en deux ou trois plans. Le mieux est, après surjet péritonéal, de suturer muscles, aponévrose et peau en masse avec des fils de bronze ; puis quelques crins réunissent aussi exactement que possible la peau. Le pansement est la plupart du temps inutile ; il ne tient pas et se souille d'urine. Un badigeonnage de la ligne de suture à l'acide picrique a l'avantage d'empêcher l'animal de lécher sa plaie ; nous employons aussi la teinture d'iode.

Après une telle opération (c'est celle que nous avons presque toujours pratiquée), nous savons que nos animaux ont conservé, autour d'un canal de Wirsung perméable, un noyau pancréatique du volume d'une noix, pesant environ 3 grammes, comme nous l'avons constaté à quelques autopsies, représentant à peu près la sixième ou la septième partie du pancréas total dont le poids est d'environ 20 grammes, pour les animaux que nous employons (chiens de 7 ou 8 kilog.).

Nous savons d'autre part, toutes nos autopsies nous ont permis de le vérifier, qu'en dehors du fragment glandulaire volontairement laissé, il ne reste en aucun autre point trace de glande.

Cette opération est rapide et facile à pratiquer. Elle demande à peine une demi-heure ; elle réduit au minimum le nombre des ligatures ; trois suffisent, deux sur la glande, une sur le pédicule vasculaire inférieur. Elle réduit également au minimum le shock opératoire et la perte de sang et souvent les animaux quelques minutes après l'opération, se promènent dans le laboratoire. Elle nous place donc dans les meilleures conditions pour avoir des survies longues.

Pourtant la mortalité est encore assez élevée. Elle est due en partie à la saleté et à la mauvaise tenue des locaux ordinairement consacrés aux animaux. Les sutures s'infectent, se disjoignent et l'animal meurt de péritonite après éventration.

Cette complication, comme l'ont remarqué tous les expérimentateurs, est beaucoup plus fréquente lorsque les animaux deviennent diabétiques dès le début, les glycosuriques s'infectant facilement et cicatrisant mal leurs plaies.

Une complication, assez fréquente et qui a causé plusieurs fois la mort de nos animaux deux ou trois jours après l'opération, est la pancréatite suppurée du moignon pancréatique laissé. L'animal succombe rapidement avec un syndrome péritonéal. A l'autopsie, la cavité péritonéale est presque partout saine ; elle est seulement un peu rouge et vascularisée au voisinage du moignon pancréatique mou, friable, complètement transformé en une petite éponge purulente. Nous pensons que cette pancréatite est d'origine intestinale ; le Wirsung met en communication large avec l'intestin ce moi-

gnon souvent traumatisé, dilacéré, au cours de l'opération ; des canalicules peuvent avoir été rompus et l'infection se fait vraisemblablement par voie ascendante. Aussi faut-il éviter avec beaucoup de soin, au cours de l'opération, de dilacérer, de malaxer entre les doigts le fragment de pancréas que l'on a l'intention de laisser en place.

Une fois nous avons observé comme complication tardive de l'opération un énorme abcès aréolaire du foie, tout le lobe de Spiegel étant transformé en une éponge purulente.

Résultats de nos expériences

Cas où l'extirpation partielle du pancréas fut suivie de diabète

Chien I. — Poids 16 kilog. 200.

Opéré *le 24 février 1910* à 10 heures du matin.

Ablation de 18 grammes de pancréas (portion descendante et portion splénique). La portion gastro-duodénale laissée en place est divisée en deux noyaux.

Le soir à neuf heures : glycosurie.

Le 25 février. — Bon état.

Le 26 février. — Mort.

Sphacèle de l'anse duodénale et de la portion pancréatique restante.

Chien II. — *Glycosurie immédiate importante, persiste le lendemain, s'atténue le surlendemain. Bonne santé le premier jour, vomissements les suivants, mort le quatrième jour. Pan-*

créatite suppurée du moignon : on voit toute l'importance des suppurations. Fait paradoxal : la destruction complète du pancréas restant a fait disparaître la glycosurie.

Opéré le *7 octobre 1911.*

Pancréas enlevé : 15 grammes.

Le 8 octobre. — Glycosurie constatée.

Le 9 octobre. — Urines un peu mélangées de matières fécales et de matières vomies ; volume 450 centimètres cubes. Réduction *très forte* de la liqueur de Fehling. Polydipsie ; quelques vomissements, peu d'appétit.

Le 10 octobre. — Les urines réduisent si faiblement la liqueur de Fehling que la présence du sucre ne peut être affirmée qu'après soigneuse défécation.

Mort le soir.

Autopsie : Le moignon pancréatique est transformé en une éponge de pus avec un peu de péritonite autour de lui. Le reste de la cavité péritonéale est intact.

Chien III. — Poids : 11 kilog. 500.

Opéré le 6 juillet 1910.

Ablation de la portion verticale et de la portion splénique du pancréas.

Poids du pancréas enlevé : 30 grammes.

Autour du canal de Wirsung reste une portion de pancréas de la dimension d'une grosse noix. Suites opératoires excellentes.

Le lendemain de l'opération, quelques vomissements, pas de glycosurie.

Le 8 juillet. — Les vomissements ont cessé ; un peu de diarrhée.

Le 9 juillet. — L'animal s'alimente. Un échantillon d'urine est recueilli dans la journée. Elles sont abondantes, pâles, à reflet verdâtre. Après défécation au réactif de Patein, l'échantillon est dosé et contient 8 °/₀ de sucre.

Le 10 juillet. — Au matin, on constate que l'animal s'est éventré ; l'épiploon est en contact avec le sol ; état général mauvais.

L'épiploon est réséqué ; une désinfection aussi soigneuse que possible est faite à la teinture d'iode et la paroi est suturée.

Jusqu'au *16 juillet*, état général mauvais ; vomissements, suppuration et même sphacèle de la paroi abdominale.

Le 17 juillet. — État général meilleur. L'animal recommence à s'alimenter. Ictère imputable à l'infection.

Les urines contiennent des pigments biliaires. Pas de sucre.

Le 20 juillet. — La glycosurie fait toujours défaut.

Le 1er août. — Trois heures après un léger repas hydro-carboné (lait, 30 gr. de sucre) les urines *réduisent fortement la liqueur de Fehling.*

Mais l'amaigrissement s'accentue, l'ictère persiste. L'animal semble bien avoir quelque suppuration péritonéale enkystée.

Mort le 10 août.

L'autopsie ne put être pratiquée. Cet animal qui avait conservé le sixième de son pancréas avait présenté à deux reprises une glycosurie très nette semblant en rapport avec l'alimentation. Il n'y eut pas de glycosurie immédiate, imputable au traumatisme opératoire, puisque, pendant les deux jours qui suivirent l'opération les urines, ne contenaient pas de sucre. On peut se demander si l'infection n'a pas contribué à faire

disparaître la glycosurie qui s'était montrée si intense le troisième jour (8 gr. °/₀).

Chien IV. — Poids : 8 kilogrammes. Opéré *le 18 avril*. Poids de pancréas enlevé : 21 grammes.

On laisse autour du canal de Wirsung un noyau pancréatique gros comme une noix représentant à peu près la sixième ou la septième partie de la glande.

Suites opératoires excellentes.

La glycosurie est constatée dès le lendemain de l'opération.

Les jours suivants, amaigrissement assez considérable.

Le 22 avril. — Glucose : 7 gr. 70 °/₀.

Le 24 avril. — Glucose : 8 gr. 20 °/₀.

Le 28 avril. — Glucose : 10 gr. °/₀, soit pour les urines de vingt-quatre heures, 30 grammes de sucre pour la journée du 27 (300 c. c.) et 50 grammes pour la journée du 28 (500 c. c.).

Le 29 avril. — Poids de l'animal : 7 kgr. 200.

Le 30 avril. — Glycosurie.

Le 6 mai. — Glycosurie. Poids : 7 kilogrammes.

Appétit augmenté. État général excellent.

Le 10 mai. — Glycosurie.

Pour se faire une idée de la polydypsie et de la polyphagie de l'animal, on mesure les aliments et les liquides offerts et ingérés dans les vingt-quatre heures.

Eau : 1 lit. 150.

Viande : 600 grammes.

Le 11 mai. — Les urines réduisent toujours aussi nettement la liqueur de Fehling. L'animal est triste, l'appétit un peu diminué.

Le 13 mai. — Poids: 7 kilogrammes. Glycosurie. L'animal

a exactement le même poids que le 6. Malgré l'intensité de la glycosurie, il semble se maintenir en état d'équilibre.

Du 15 au 16 mai. — Urines des vingt-quatre heures.

Quantité : 800 centimètres cubes.

(Fehling) Sucre °/₀ : 3 gr. 10 ; pour vingt-quatre heures : 24 gr. 80.

Le 20 mai. — Poids de l'animal, 6 kgr. 500.

Réduction intense de la liqueur de Fehling.

Le 22 mai. — Aliments ingérés du 21 au 22 :

Eau : 600 centimètres cubes.

Viande : 400 grammes.

Le 24 mai. — Diarrhée. Léger ictère. Pigments biliaires dans les urines.

Sucre, 4 gr. 68 °/₀.

Le 11 juin. — L'animal très amaigri est cependant gai et de bonne apparence. Toujours polyurie et polydypsie.

On pratique comparativement l'analyse des urines de la veille au soir, peu de temps après l'ingestion des aliments et de celles du matin, l'animal étant à jeun depuis douze heures environ.

Urines du soir : 4 gr. 50 °/₀ (Fehling).

Urines du matin : 3 gr. 80 °/₀ (Fehling).

La glycosurie se montre donc assez faiblement influencée par l'alimentation.

Le 13 juin. — 6 gr. 88 de glucose °/₀ (Fehling).

Le 16 juin. — 215 centimètres cubes d'urines émises en une seule miction contiennent 5 grammes °/₀ de glucose.

Même voracité, mais amaigrissement énorme. Un extrait préparé avec du pancréas frais de chien en le hachant, en le faisant macérer à froid, puis en stérilisant le liquide après

filtration pendant quelques secondes à 110°, température qui, d'après Lépine, ne détruirait pas les substances glycolytiques du pancréas, est injecté dans la saphène. Les urines recueillies le lendemain donnent 4 °/₀ de sucre. Donc aucune modification.

Le 18 juin. — Pas de réaction de Gerhardt sur les urines avec perchlorure de fer. L'acétone est recherchée par la réaction de Lieben : alcalinisation avec quelques gouttes de lessive de soude et addition de liqueur iodo-iodurée : aucun précipité d'iodoforme. L'acétone, si elle existe (les urines n'avaient pas été distillées), n'existe pas en quantité bien abondante.

Le 22 juin. — Urines : Sucre, 4 gr. 80 °/₀ (Fehling) ; urée, 14 grammes par litre.

Le 25 juin. — Réduction très intense de la liqueur de Fehling.

Le 27 juin. — Diarrhée. Selles absolument liquides dès que le chien s'alimente. Les urines sont trop souillées pour pouvoir être recueillies. L'animal un peu abattu reste polyphagique et polydypsique.

Le 1^er^ juillet. — Depuis trois jours on fait ingérer quotidiennement 4 grammes de pancréatine. Les urines réduisent nettement la liqueur de Fehling.

Le 6 juillet. — On cesse l'administration de la pancréatine. Il semble que sous l'influence de ce traitement, les troubles digestifs se soient améliorés.

Le 9 juillet. — La diarrhée étant moins profuse, on peut enfin recueillir sans mélange les urines de vingt-quatre heures.

Quantité : 300 centimètres cubes.

(Fehling) Glucose : 5 gr. 20 °/₀ ; pour les vingt-quatre heures, 15 gr. 60.

Le 17 juillet. — Réduction forte de la liqueur de Fehling.

Le 29 juillet. — Urines: glucose (polarimètre), 32 gr 21 par litre ; urée (hypobromite) ; 31 gr. 12.

Le 9 août. — Réduction forte de la liqueur de Fehling.

Le 17 juillet. — Urines de vingt-quatre heures:

Volume : 760 centimètres cubes.

Glucose : par litre (polarimètre), 2 gr. 478 ; pour les vingt-quatre heures, 1 gr. 87. Urée : par litre, 41 gr. 89 ; pour les vingt-quatre heures, 31 gr. 83.

Cette baisse subite de la teneur en sucre de l'urine semble indiquer la fin prochaine de l'animal.

Il est tellement amaigri qu'il peut à peine se tenir debout ; il reste toute la journée couché, attentif d'ailleurs à ce qui se passe autour de lui ne faisant de mouvement qu'autant qu'il lui en faut faire pour saisir ses aliments qu'il mange, couché, avec voracité.

Le 20 août. — Réduction encore très nette de la liqueur de Fehling.

Le 23 août au soir, l'animal est trouvé mort dans sa cage. Comme personne n'était présent pour pratiquer l'autopsie, le garçon du laboratoire eut l'heureuse idée de placer l'animal entier après ouverture du ventre dans un bain de formol du commerce à 10 °/₀.

On put ainsi pratiquer l'examen histologique des organes dans des conditions de conservation encore assez bonnes.

La vessie très distendue contenait 125 centimètres cubes d'urine avec 2 gr. 19 °/₀ de glucose (Fehling).

Bien que le formol soit réducteur, nous ne croyons pas que la quantité qui a pu en passer dans la vessie soit une cause d'erreur bien importante.

Poids après la mort : 4 kilog. 400.

Cet animal avait *survécu 127 jours.*

Le diabète qui avait fait son apparition dès le lendemain de l'opération n'a jamais disparu. Jamais le sucre n'a fait défaut au cours des nombreuses analyses qui furent pratiquées. Le taux de la glycosurie fut en général élevé ; si ce n'est quelques jours avant la mort, il n'est jamais tombé au-dessous de 3 grammes °/₀, représentant un minimum de 15 à 20 grammes par jour. Au début alors que l'animal avait d'abondantes réserves de graisse, elle fut beaucoup plus forte jusqu'à 10 grammes °/₀ dans une analyse.

Malgré cette énorme glycosurie, l'amaigrissement fut très lent ; la courbe de poids est restée une fois plus d'une semaine en plateau.

Les troubles digestifs ont été très marqués, les matières fécales abondantes contenaient en quantité des fibres musculaires non digérées ; à l'œil nu elles ressemblaient souvent à du hachis, la viande étant à peine modifiée ; mais ce fait est dû en grande partie à la polyphagie, à la quantité énorme d'aliments ingérés.

Ce diabète fut en effet un diabète avec polyurie, polyphagie et polydypsie.

Autopsie. — On constate qu'il n'y a pas d'infection. Pas trace de pus dans le ventre au voisinage du reliquat pancréatique.

L'anse duodénale est très légèrement adhérente à la face inférieure du foie, mais s'en laisse facilement détacher.

Le nodule pancréatique restant a le volume d'une grosse amande. Il a conservé sa coloration rosée normale ; il ne donne aucune sensation d'induration entre les doigts.

Les voies biliaires sont normales.

Le foie semble d'aspect et de volume tout à fait normaux; il pèse 156 grammes, ce qui représente le 1/51e du poids initial (8 kilog.) et le 1/28e du poids final de l'animal (4 k. 400). Ce dernier chiffre est voisin des poids relatifs donnés par les auteurs. Il faut donc admettre que le foie a diminué à peu près dans la même mesure que le reste du corps.

La rate est toute petite.

Le rein gauche pèse 25 grammes ; le droit 28 grammes ; ils sont d'apparence tout à fait normale à la coupe.

Les capsules surrénales sont de dimensions normales.

Le corps thyroïde semble normal.

Au point de vue histologique :

Pancréas. — En plusieurs points, des fragments du reliquat pancréatique ont été prélevés avec une partie de la paroi intestinale y attenante. La fixation a été achevée soit par le liquide de Zenker, soit par le liquide de Lindsay.

Toute la partie du noyau pancréatique adhérente au foie a subi l'autolyse et ne peut guère être interprétée au point de vue histologique. On y voit cependant des cellules acineuses volumineuses, bourrées de grains de zymogène, mais dissociées, altérées par l'auto-digestion.

Sur un certain nombre de coupes, nous avons pu trouver en bordure du fragment une étroite bande que le formol a sans doute plus rapidement baignée et dont les éléments sont mieux conservés, quoique leur fixation laisse encore à désirer.

Il n'y a pas trace de sclérose. Certains acini sont d'apparence absolument normale. Leurs cellules sont hautes, à noyaux bien colorés. La zone basale, basophile est très nettement visible; la zone apicale de la cellule est bourrée de grains de zymogène. Il semble même dans ces volumineux acini que la

zone basale de la cellule soit diminuée au profit de la zone apicale.

Mais à côté de ces gros acini on trouve surtout à la périphérie des lobules, des zones formées de tout petits acini de quatre ou cinq cellules petites, basses, presque réduites à leur zone basale, avec noyaux fortement colorables.

Quelques acini ont une lumière très élargie et sont remplis d'un produit de sécrétion finement granuleux.

Faut-il voir dans ces acini de très petite dimension quelque processus de morcellement et de régénération analogue à ce que décrivent Curtis et Gellé dans des pancréatites diabétiques?

Les îlots de Langerhans semblent extrêmement rares; tout au plus avons-nous pu en rencontrer quatre ou cinq; ils sont petits, semblent atrophiés. On distingue seulement leurs noyaux tassés les uns contre les autres, rappelant ce que Laguesse appelle l'aspect syncytial; d'autres sont vacuolaires.

Les *surrénales* sont normales.

Foie. — Fixé par l'acide osmique, il ne présente pas cette dégénérescence ou plutôt cette surcharge graisseuse massive signalée dans de nombreuses expériences et que quelques auteurs semblent considérer comme une conséquence fatale de l'ablation du pancréas.

Les cellules hépatiques sont seulement un peu troubles, un peu plus granuleuses qu'à l'état normal (peut-être cet état est-il seulement dû à une fixation défectueuse). Quelques rares cellules, de place en place, ont franchement subi la dégénérescence graisseuse et se montrent bourrées de granulations colorées en noir par l'acide osmique.

En certains points, surtout semble-t-il autour des vaisseaux sus-hépatiques, les capillaires sont très dilatés, les travées

hépatiques atrophiées, à cellules mal colorables ; plusieurs présentent un protoplasma vacuolaire.

Reins. — Ils présentent de grosses lésions épithéliales. Les tubes contournés sont flous avec noyaux à peine colorables, tranchant sur la coloration bien nette des glomérules qui sont d'apparence normale. Les cellules des tubes contournés sont granuleuses; sur un seul point, nous avons trouvé quelques amas de cellules rondes entourant les tubes contournés.

Les anses de Henlé présentent des cellules tuméfiées, claires, ayant pour la plupart conservé leur noyau.

Corps thyroïde. — Il présente des vésicules de dimensions à peu près normales (nous avons pris comme terme de comparaison un corps thyroïde normal de chien). La matière colloïde a ses affinités normales; peut-être est-elle un peu moins rétractile. Le point le plus intéressant est l'aplatissement des cellules qui circonscrivent les vésicules ; elles ne forment souvent qu'une mince bande où les cellules semblent être réduites à leurs noyaux aplatis eux-mêmes, au lieu de l'épithélium cubique, haut, que l'on rencontre à l'état normal.

Une *parathyroïde* que nous avons vue incluse dans la thyroïde semble histologiquement normale.

Chienne V. — Poids: 6 kilogrammes. Opérée *le 12 novembre 1910.* Anesthésie : atropine-morphine, chloroforme.

Poids de pancréas enlevé : 12 grammes. Il reste autour du canal de Wirsung respecté un nodule pancréatique gros comme une noisette.

Le 15 novembre. — Les urines centiennent du sucre. Un échantillon dosé par la liqueur de Bonnans après défécation par le réactif de Patein contient 24 gr. 72 de glucose par litre.

Le 19 novembre. — Réduction très forte de la liqueur de Fehling.

L'animal fait dans la journée une petite éventration qui doit être recousue. Cet accident n'a aucune suite fâcheuse.

Le 20 novembre. — Bon état général. Les urines contiennent 57 gr. 60 de sucre par litre.

Le 25 novembre. — L'animal est exclusivement nourri de viande depuis vingt-quatre heures.

Dosage : 36 gr. 53 de sucre par litre.

Le 2 décembre. — Les urines ont été recueillies du 26 novembre 7 heures du soir au 27 novembre même heure. Volume : 750 centimètres cubes.

Urines recueillies du 30 novembre à 6 heures du soir au 1er décembre 6 heures du soir. Volume : 700 centimètres cubes.

Glucose : par litre, 76 grammes ; pour les vingt-quatre heures, 53 gr. 2.

Le 3 décembre. — Réduction très nette de la liqueur de Fehling.

Poids de l'animal : 5 kilog. 570.

Donc amaigrissement très modéré de 430 grammes en vingt et un jours.

Le 8 décembre. — Analyse complète des urines de vingt-quatre heures. Volume : 800 centimètres cubes.

Glucose par litre, 50 gr. 6 ; pour les vingt-quatre heures, 40 gr. 48.

Urée par litre, 38 gr. 43 ; pour les vingt-quatre heures, 30 gr. 74.

Azote total, 20 gr. 30 ; pour les vingt-quatre heures, 16 gr. 24.

Azote de l'urée : 17 gr. 96 par litre.

Rapport azoturique 88 °/₀.

Rapport $\frac{D}{N}$ ou $\frac{\text{glucose}}{\text{azote}} = 2{,}48$

Ce dernier rapport est assez voisin de celui que Minkowski constate dans les diabètes expérimentaux graves par extirpation totale, 2,8.

De fait cet animal qui au début présentait un diabète avec amaigrissement lent et bon état général évolue brusquement vers la forme grave.

Le 9 décembre. — Poids 4 kilog. 550 ; donc amaigrissement très rapide malgré une polyphagie très accusée.

Le 10 décembre. — De 5 heures du soir au 11 à 9 heures du matin, soit en seize heures, l'animal élimine 425 centimètres cubes d'urine contenant 52 gr. 70 de glucose par litre.

La réaction de Gerhardt avec le perchlorure de fer est négative.

Les urines distillées donnent la réaction de Lieben : formation d'iodoforme par addition de liqueur iodo-iodurée au produit de distillation alcalinisé par la soude. Le distillat donne également la réaction de l'acétone préconisée par Denigès avec le sulfate acide de mercure. Il y a donc présence certaine d'acétone.

Le 12 décembre. — La quantité d'urine émise en vingt-quatre heures est de 580 centimètres cubes.

Le 14 décembre. — Depuis trois jours l'animal s'alimente à peine. L'affaiblissement et la prostration sont très accusés ; l'amaigrissement est extrême. Le poids est de 3 kilog. 400 (poids initial 6 k.).

Dans la crainte de trouver un matin l'animal mort dans sa cage, on le sacrifie après une survie de trente-deux jours pendant lesquels la glycosurie a été continue et très intense.

Autopsie. — Pas trace d'infection. Le fragment pancréatique est facilement retrouvé, légèrement adhérent au foie, de

la dimension, sur une coupe, d'une pièce de 20 centimes en argent, ni induré, ni sclérosé, d'apparence et de consistance normales. Aucun abcès autour du nodule pancréatique.

La rate est petite, normale.

Le foie très volumineux pèse 237 grammes; il est jaune et offre à la coupe l'apparence d'un foie gras; il semble très altéré; la vésicule biliaire est volumineuse, contenant une bile vert noirâtre.

Les reins sont gros : 24 et 23 grammes.

Des fragments de foie, de reins, des surrénales, du nodule pancréatique sont prélevés et fixés par le liquide de Lindsay.

Histologiquement. — Le pancréas n'est pas sclérosé. Il présente de profondes lésions dégénératives. Une grande partie des acini présentent une lumière extrêmement élargie, remplie d'une matière finement granuleuse dans laquelle on peut rencontrer quelquefois quelques grains de Claude-Bernard libres. Ces acini ressemblent grossièrement à une vésicule thyroïdienne avec la matière colloïde centrale. Les cellules acineuses sont claires, à protoplasme vacuolaire; on n'y rencontre plus qu'exceptionnellement des grains de Claude-Bernard. Comme chez l'animal précédent, on voit à la périphérie des lobules, des acini très petits tassés les uns contre les autres.

Nous n'avons pas pu trouver un seul îlot incontestable. Il est vrai qu'il est très difficile de s'y reconnaître en présence d'une glande aussi profondément altérée.

Le foie présente une dégénérescence ou plutôt une surcharge graisseuse énorme. Des zones tout entières de la coupe forment de larges taches noires au milieu desquelles on distingue les noyaux cellulaires qui prennent encore les colorants. En dehors des zones infiltrées de graisse, beaucoup de

cellules hépatiques présentent de la dégénérescence granuleuse.

Reins. — Ils présentent d'une part des lésions de néphrite (dégénérescence granuleuse des cellules des tubes contournés); d'autre part, de la surcharge graisseuse des cellules des tubes droits qui se montrent en maints endroits bourrées de gouttelettes noires (acide osmique).

Surrénales — Aucune modification histologique.

Corps thyroïde. — On y trouve les modifications que nous avons décrites chez le précédent animal, c'est-à-dire, aplatissement des cellules épithéliales des vésicules, mais vésicules de dimensions normales, matière colloïde à réactions colorantes normales, un peu moins rétractile peut-être que normalement.

Chien VI — Poids : 7 kilogrammes.

Opéré par M. Thiroloix et par nous le 24 mars 1911

Le septième environ du pancréas reste en place autour du canal de Wirsung.

Le 27 mars. — Les urines réduisent la liqueur de Fehling.

Les 28, 29, 30 mars. — Réduction nette de la liqueur de Fehling.

Le 1er avril. — L'animal est prêté sur sa demande à M. Henri Labbé qui en a étudié minutieusement les échanges au point de vue chimique pendant toute l'évolution de la maladie. Ses constatations sont consignées dans sa thèse (Paris, 1911).

Malheureusement, l'animal fut soumis à notre insu, en vue de recherches spéciales à de nombreuses intoxications par l'acide chlorhydrique, le glycocolle, l'acide butyrique, l'acide lactique, l'acétone, le carbonate d'ammoniaque; ces intoxications multiples ont pu apporter quelque modification à la

marche normale du diabète et fausser quelque peu les résultats de nos recherches histologiques, Il ne semble pas pourtant que les substances ingérées se soient montrées très toxiques.

En comparant l'état de l'animal, sa courbe de poids, l'élimination de sucre pendant la période pendant laquelle l'évolution du diabète fut livrée à elle-même (période d'un mois et demi) et pendant les périodes d'intoxication, on ne voit pas une modification bien nette de l'état général.

Le 4 avril. — L'animal commence à recevoir une alimentation carnée (viande maigre) qu'il conserve pendant toute l'évolution.

Glycosurie. Pas d'acétone.

Le 6 et le 7 avril. — Les urines réduisent la liqueur de Fehling.

Le tableau ci-dessous, emprunté à M. Henri Labbé, montrera la marche du diabète chez notre animal à partir du 8 avril, date où les observations commencèrent à être régulièrement prises, jusqu'au 22 juin, date où l'animal fut sacrifié.

Seules sont reproduites les colonnes pouvant servir à montrer la marche du diabète.

DATE	POIDS	ALIMENTATION CONSOMMÉE	VOLUME de l'urine	SUCRE (*Fehling*)		AZOTE TOTAL		AZOTE DE L'URÉE		RAPPORT azoturique
				°/₀₀	p. 24 h	°/₀₀	p. 24 h.	°/₀₀	p. 24 h.	
8 avril.....			500 cc.	61gr.40	30gr.70					
9 —	6kil.		500	53 08	26 54					
11 —	6 250	400 gr. viande, 350 gr. eau	500	89 20	44 60					
12 —	6 250	id.	600	65 23	39 14					
13 —	6 250	250 gr. viande, 500 gr. eau	750	57 55	43 16					
14 —	6 300	340 — 500 —	560	50 40	28 22					
15 —	6 250	350 — 500 —	600	49 10	29 46					
16 —	6 050	250 — 500 —	350	56 80	19 88					
26 —	5 800	350 — 500 —								
27 —	5 800	id.	600	55 85	33 51					
29 —	5 750	id.	475	50 34	26 76					
30 —	5 700	id.	675	50 98	34 42	17gr.64	11gr.90			
1er mai	5 700	id.	425	58 62	24 91	17 36	7 37	16gr.	6gr.80	92gr.1
2 —	5 700	id.	350	traces		32 65	11 42	21 35	7 47	65 3
3 —		id.	375	66 90	25 08	25 23	9 46	16 52	6 19	65 4
4 —	5 650	id.	525	64 96	34 16	22 05	11 57			
5 —	5 650	id.	425	71 36	30 32	22 73	9 23			

DATE	POIDS	ALIMENTATION CONSOMMÉE	VOLUME de l'urine	SUCRE (*Fehling*)		AZOTE TOTAL		AZOTE DE L'URÉE		RAPPORT azoturique
				°/₀₀	p. 24 h.	°/₀₀	p. 24 h.	°/₀₀	p. 24 h.	
6 mai	5kil.650	350 gr. viande, 500 gr. eau	540 cc.	51gr.96	28gr.05	20gr.61	11gr.12			
7 —		320 — 500 —	390	64 48	25 14	22 05	8 59	18gr.41	7gr.17	83gr.40
8 —	5 500	350 — 420 —	430	46 34	19 80	19 60	8 42	16 45	6 97	83 90
9 —		350 — 200 —	305	51 22	15 61	19 10	5 82	16 02	4 89	84
10 —		340 — 340 —	465	56 30	26 18	24 95	11 60	22 80	10 50	90 50
11 —		350 — 350 —	425	48 65	20 67	24 78	10 53	11 20	4 76	45 20
12 —		350 — 400 —	400	57 25	22 88	19 41	7 96	13 16	5 26	67 90
13 —	5 250			59 25		21 07		7 42		35 20
14 —	5 250	350 — 400 —	700	24 65	17 25	13 51	9 45	7 56	5 29	55 90
15 —			225	6 75	1 50	12 53	2 81			
16 —		350 — 350 —	425	71 36	30 30	24 99	10 62	20 9	8 53	80 40
17 —	5 100	330 — 390 —	570	51 45	29 31	24 94	13 31	9 81	5 58	39 30
18 —		340 — 350 —	460	63 71	29 20	24 48	11 26	9 73	4 47	39 70
19 —		350 — 380 —	390	52 89	20 59	17 35	6 76	16 24	5 55	74 40
20 —		350 — 400 —	475	48 05	22 88	18 88	8 96	12 32	5 85	65 20
21 —	5 150	id.	460	34 26	13 73	19 07	8 77	11 97	5 51	62 76

DATE	POIDS	ALIMENTATION CONSOMMÉE	VOLUME de l'urine	SUCRE (*Fehling*)		AZOTE TOTAL		AZOTE DE L'URÉE		RAPPORT azoturique
				°/₀₀	p. 24 h.	°/₀₀	p. 24 h.	°/₀₀	p. 24 h	
22 mai	5 kil. 150	170 gr. viande, 350 gr. eau	370 cc.	44 gr. 24	16 gr. 25	19 gr. 21	7 gr. 10	13 gr. 83	5 gr. 11	71 gr. 90
23 —	5 100	350 — 290 —	350	64 89	22 71	23 73	8 30			
24 —		306 — 500 —	520	35 09	18 04	21 70	11 28			
25 —	4 600	350 — 400 —	315	30 63	9 64	24 71	7 78	7 73	2 43	31 20
26 —		165 — 450 —	400	43 75	17 50	21 35	8 54			
27 —	4 250	154 — 250 —	250	53 60	13 40	25 90	6 47			
28 —	4 150	265 — 380 —	380	38 16	14 50	20 61	7 83			
29 —	4 250	180 — 175 —	175	79 14	13 85	18 41	3 22			
30 —	4 250	234 — 285 —	285	50 97	14 52	21 98	6 26			
31 —	4 200	350 — 350 —	300	40 70	12 21	22 68	6 80			
1er juin			350	34 76	12 16	23 31	8 15			
2 —			227	38 22	14 33	19 32	7 24	13 51	3 06	69 80
3 —	4 200	350 — 340 —	320	47 36	15 15	20 72	6 63			
4 —		350 — 350 —	400	47 57	19 02	25 20	10 08	18 76	7 50	74 40
5 —		350 — 250 —	200			25 41	5 08	19 60	3 92	77 10
6 —		350 — 368 —	440			19 88	8 74	16 80	7 39	84 50

DATE	POIDS	ALIMENTATION CONSOMMÉE	VOLUME de l'urine	SUCRE (*Fehling*)		AZOTE TOTAL		AZOTE DE L'URÉE		RAPPORT azoturique
				°/₀₀	p. 24 h.	°/₀₀	p. 24 h.	°/₀₀	p. 24 h.	
7 juin	4 kil. 200	350 gr. viande, 480 gr. eau	315 cc.	47 gr. 82	15 gr. 06	22 gr. 15	6 gr. 97	17 gr. 71	5 gr. 57	79 gr. 90
8 —		350 — 350 —	415			20 44	8 48	16 52	6 80	80 80
9 —	4 200	350 — 370 —	420			23 24	9 76	19 67	8 26	84 60
10 —		300 — 370 —	365			21 91	7 99	19 81	7 73	90 04
11 —	4 250	100 — 460 —	200	25 56	5 11	20 65	4 13	12 35	2 47	59 9
12 —	4 250	350 — 500 —	540	43 95	23 73	16 52	8 92	12 67	5 76	77
13 —	4 250	350 — 500 —	455	59 47	27 05	12 95	5 89			
14 —			514	53 24	27 36	17 22	8 85	11 47	5 90	66 60
15 —		338 — 500 —	295	51 21	15 10	18 83	6 21	16 34	4 82	86 70
16 —	4	145 — 500 —	300	38 64	11 59	20 37	6 11	14 49	4 34	71 10
17 —	3 950	350 — 500 —	450	39 44	17 74	17 85	8 03	13 37	6 01	74 80
18 —				58 05		16 69		8 85		53 02
19 —		200 — 500 —								
20 —	3 650	190 — 500 —	122	40 92	4 99	21 60	2 63	6 16	0 75	28 40
21 —		200 — 370 —	172	34 98	4 91	19 53	3 38	5 67	0 97	28
22 —	3 500	225 — 260 —	205	36 78	7 53	21 63	4 43	10 81	2 21	49 80

L'animal est sacrifié le 22 juin au matin, dans la crainte qu'il ne meure inopinément et pour pouvoir pratiquer l'examen histologique des organes.

A ce moment il a perdu exactement la moitié de son poids; pourtant malgré sa maigreur, il n'est pas parvenu à cet état de cachexie où était parvenu notre animal n° IV. Il se tient encore debout, marche, s'alimente ; dans les vingt-quatre heures qui ont immédiatement précédé le moment où on l'a sacrifié, il a encore ingéré 225 grammes de viande et il ne semblait pas impossible qu'il pût encore vivre une semaine, si on l'eût épargné. Or, telle qu'elle est, la survie par elle-même est déjà très intéressante ; elle atteint *quatre-vingt-dix jours.*

L'observation montre que, pendant tout ce temps, la glycosurie n'a jamais fait défaut. Une seule fois il n'existait dans l'urine que des traces de sucre ; les autres fois, la glycosurie oscille autour de 20 grammes dans les vingt-quatre heures, s'élevant parfois bien au-dessus (43 gr., 44 gr.) au début, alors que l'animal possède encore des réserves de graisse et glycogène.

La polyphagie, la polydypsie, la polyurie n'existent pas ; l'animal ne consomme bien souvent pas la quantité de viande et d'eau qu'on lui offre. Nous avons vu que notre animal IV était au contraire polyphagique, polyurique et polydypsique à l'extrême; il faut donc admettre que ce sont là des symptômes accessoires; en tout cas il est impossible de considérer leur absence à la façon de Sandmeyer, Schultz et Zuelzer comme caractérisant le diabète par ablation totale et leur présence comme l'apanage des diabètes par ablation partielle du pancréas.

La courbe de poids est également intéressante à considérer. De même que dans les diabètes humains même les plus graves, il existe des périodes d'équilibre et même d'engraissement relatif, arrêtant un instant l'évolution de la maladie, de même, chez l'animal dont il s'agit, nous voyons, comme nous l'avons déjà noté chez le chien n° IV, des périodes assez longues où la courbe de poids reste en plateau ou même s'élève légèrement. C'est ainsi que pesant 6 kilogrammes le 9 avril, notre chien pèse le 14 avril 6 kgr. 300 et le 17 avril de nouveau 6 kilogrammes ; une semaine s'est donc passée sans amaigrissement. Du 27 mai au 13 juin, soit pendant une période de dix-huit jours, la courbe de poids oscille autour de 4 kgr. 250 sans abaissement.

L'analyse des graisses fécales montre à M. Henri Labbé chez cet animal une grosse diminution dans le pouvoir d'assimilation des graisses, mais avec dédoublement en acides gras et en savon presque normal.

Enfin l'acétonurie et la diacéturie se sont montrées inconstantes et en général de faible intensité.

Autopsie. — L'animal fut sacrifié le 22 juin par intoxication chloroformique massive. Les organes ont été immédiatement fixés par le sublimé ou l'acide osmique (liquide de Lindsay).

Constatation macroscopique. — La portion de pancréas volontairement respectée, attenante au duodénum, est facilement isolable et n'a contracté avec les organes voisins que de faibles adhérences. Elle est de consistance normale ; le canal de Wirsung est perméable jusqu'à l'intestin.

Ce fragment séparé du tissu conjonctif qui l'entoure pèse 2 gr. 8, représentant environ le 1/7e du pancréas. Il mesure

28 millimètres de longueur sur 13 millimètres de largeur et 12 millimètres d'épaisseur.

Le foie pèse 309 grammes ; il est très augmenté de volume, décoloré, jaunâtre, d'aspect graisseux. Les voies biliaires sont perméables, la vésicule biliaire est d'apparènce normale.

Les reins semblent décolorés ; mais ne présentent pas de modifications de volume ni de consistance.

Poumons normaux.

Le cœur semble atrophié ; très petit, 28 grammes, flasque et décoloré.

Capsules surrénales. — Normales.

Corps thyroïde. — De dimensions et d'apparence normales.

Hypophyse. — De dimensions absolument normales

Examen histologique. — *Le pancréas* est d'apparence normale. Il ne présente pas de sclérose. Les canaux sont normaux; évidemment le suc pancréatique s'écoulait bien vers l'intestin.

Les acini présentent leur aspect normal ; pourtant comme chez les autres animaux, nous sommes frappés, à la périphérie des lobules et surtout à la périphérie du nodule pancréatique lui-même, par la présence d'acini petits, formés de quatre ou cinq petites cellules presque réduites à leur zone ergatoplasmique très basophile, dépourvues de zone apicale granuleuse. Peut-être est-ce l'ébauche d'un processus de régénération.

Par différentes méthodes, surtout hématoxyline au fer, éosine orange, nous découvrons non sans quelque peine des îlots de Langerhans, de structure à peu près normale, pourtant en général tassés, formés de cellules serrées les unes contre les autres, à séparations indistinctes (aspect syncytial). Nous avons pu trouver sur une coupe un îlot d'assez grandes dimensions

(83 μ de plus grand diamètre, mesuré à la chambre claire). Cet îlot se continue d'ailleurs en un point, sans démarcation avec le parenchyme insulaire et présente même deux cellules d'apparence acineuse avec zone basale encore très basophile et noyau pourvu d'un seul gros nucléole, comme s'il était en voie d'augmentation.

Malgré tout, il est impossible de n'être pas frappé de l'extrême rareté des îlots dans ce pancréas. Une numération faite en comptant les îlots sur une surface connue grâce à un petit diaphragme d'aluminium dont on recouvre la coupe (Laguesse) nous montre, dans une région qui nous semblait assez riche en îlots, cinq îlots sur un champ de 16 mmq. de surface, même en tenant compte des formes douteuses; or sur ces cinq îlots il est une formation qui n'est certainement pas un îlot typique; c'est au milieu d'une travée conjonctive, une sorte d'acinus géant, bourré à son intérieur de nombreuses centro-acineuses (peut-être forme de transition insulo-acineuse de Laguesse).

Il nous paraît donc certain que ce fragment pancréatique est remarquablement pauvre en îlots, surtout si nous le comparons à d'autres fragments pancréatiques d'animaux opérés dans les mêmes conditions, mais qui ont résisté au diabète.

Foie. — Il n'y a pas trace de glycogène (recherché par la gomme iodée sur des pièces fixées par l'alcool absolu).

Ce foie présente une dégénérescence graisseuse énorme surtout dans la région péri-sus-hépatique du lobule. Sur pièces fixées par l'alcool, la coupe présente des îlots absolument clairs, centrés par les veines sus-hépatiques, les cellules ayant même perdu pour la plupart leurs noyaux. Ces îlots sont séparés par des bandes de tissu encore colorable, avec cellu-

les simplement vacuolaires, mais possédant un noyau bien colorable. C'est au centre de ces bandes de tissu relativement sain que s'observent les espaces portes.

Sur pièces fixées par l'acide osmique, un autre fait est mis en évidence, c'est la présence de graisse libre dans les veines sus-hépatiques et dans les veines portes, surtout dans ces dernières. La graisse se présente soit sous forme de gouttelettes de dimensions variables, mêlées aux globules rouges, soit sous forme de blocs moulant parfois la veine au point de donner l'apparence de pièces dans lesquelles on aurait poussé une injection colorée.

Ces constatations sont à rapprocher de celles de Sandmeyer sur les vaisseaux du rein chez un chien diabétique et chez un malade diabétique mort dans le coma. Elles permettent de supposer que la graisse, arrivée par le torrent circulatoire, est fixée par le foie surtout, mais aussi par d'autres cellules de l'organisme, reins, muscles (Sandmeyer). Il y aurait d'abord surcharge, la dégénérescence n'étant que secondaire.

Rate, d'apparence normale ; quelques fines gouttelettes graisseuses.

Reins. — Dégénérescence granuleuse des tubes contournés. Cellules indistinctes avec noyaux mal colorables. Lumières remplies d'une substance granuleuse, quelques cylindres. Quelques amas leucocytaires sous la capsule. Les tubes droits contiennent de la graisse, non seulement dans leurs cellules, mais aussi dans leur lumière.

Surrénales. — M. le Dr Mulon qui a bien voulu nous donner son avis sur quelques-unes de nos coupes nous signale ici la disparition partielle de la graisse dans la substance réticulée. Il pense que cette légère modification pourrait reconnaître

pour cause les intoxications auxquelles a été soumis l'animal.

Corps thyroïde. — Epithélium des vésicules, aplati comme dans les observations précédentes. Vésicules d'assez grandes dimensions, jusqu'à 245 μ. Elles ne semblent pas cependant dépasser notablement les dimensions normales. Réactions colorantes normales.

Nous avons exposé les expériences où à la suite d'une ablation partielle du pancréas s'est installé d'emblée ou après quelques jours un diabète durable, ou tout au moins un trouble permanent dans le métabolisme des hydrates de carbone. Nous croyons pouvoir ranger en effet dans cette même catégorie notre observation II, quoique la glycosurie n'y ait pas été permanente ; en effet la glycosurie, constatée pour la première fois le troisième jour après l'opération et atteignant 8 grammes %, n'était pas un accident passager puisque, trois semaines après, un léger repas de sucre et de lait faisait reparaître la glycosurie. Si la glycosurie ne se montrait pas (peut-être était-elle empêchée par l'évolution d'une suppuration péritonéale), il n'en existait pas moins un diabète latent, facile à mettre en évidence.

Cas où l'extirpation partielle du pancréas, pratiquée de la même façon et dans les mêmes conditions que précédemment, ne fut pas suivie de glycosurie durable, le diabète ne s'installant qu'après une seconde opération.

Cas où cette extirpation fut suivie seulement d'un trouble permanent dans le métabolisme des hydrates de carbone, mais d'un trouble ne pouvant être mis en évidence que par une observation méthodique et prolongée.

Chien VII. — *Opéré deux fois. Glycosurie seulement transitoire après la seconde opération.*

Opéré le 25 janvier 1910.

Poids de l'animal : 9 kilog. 500.

Poids du pancréas enlevé : 25 grammes.

Pas de glycosurie.

Le 8 février. — Très bon état général ; pas de glycosuri.

Le 14 février. — Pas de glycosurie.

Le 12 février. — Poids : 11 kilogrammes.

L'animal a donc augmenté de plus de 1 kilogramme.

Le 28 février. — L'animal est réopéré. Le noyau pancréatique restant est fortement adhérent au bord inférieur du foie. Il est isolé et une petite portion, 4 grammes environ, est enlevée entre deux ligatures. Il reste un noyau à peine gros comme une noisette attenant au Wirsung.

La première urine émise après l'opération *contient du sucre.*

Le lendemain la glycosurie a disparu et ne reparaît pas les jours suivants.

Le 15 mars. — L'animal a perdu sa gaieté, vomit, maigrit.

Les jours suivants, état général mauvais; langue sèche, diarrhée à toute tentative d'alimentation.

Les 25 et 26 mars. — Traces de sucre dans l'urine.

Le 27 mars. — Mort.

Autopsie. — Enorme abcès aréolaire de tout le lobe de Spiegel, transformé en une éponge de pus.

Chien VIII. — *Opéré deux fois; pas de glycosurie, même transitoire, après la première opération ; glycosurie intense et durable après la seconde, dès le lendemain, malgré la persistance d'un nodule pancréatique non sclérosé.*

Poids: 6 kilogrammes.

Opéré le 8 mars 1910.

Ablation des portions descendante et splénique; la plus grande partie de la portion gastro-duodénale est laissée, mais divisée par une section transversale en deux noyaux indépendants dont un reste attenant au canal de Wirsung.

Poids du pancréas enlevé : 19 grammes.

Suites opératoires parfaites.

Le lendemain pas de glycosurie, non plus que les jours suivants.

Le 2 avril. — Poids : 6 kgr. 200, supérieur au poids initial.

Nouvelle laparotomie. On enlève avec la plus grande facilité, en rasant l'intestin, celui des deux nodules pancréatiques laissés en place qui n'est pas en rapport avec le canal de Wirsung; l'autre nodule attenant au canal de Wirsung est respecté.

Le soir de l'opération, pas de glycosurie.

Le 3 avril. — L'animal est en parfait état et mange de grand appétit. Traces de sucre dans l'urine.

Le 4 avril et jours suivants. — Réduction très forte par l'urine de la liqueur de Fehling quoique, depuis le jour de l'opération, l'animal soit nourri exclusivement de viande.

Le 9 avril. — Urines : urée, 3 gr. 25 °/₀ ; glucose, 8 gr. 35 °/₀.

Après un repas contenant, outre la viande, 40 grammes de graisse, les matières fécales, examinées au microscope montrent d'abondantes gouttelettes graisseuses, des fibres musculaires en grand nombre, ayant conservé leur striation.

Le 10 avril. — Poids : 5 kgr. 100.

Urines : 5 gr. 75 de glucose °/₀.

Le 11 avril à 9 heures. — Mort subite tout à fait inattendue.

Autopsie. — Le lobe postérieur du foie adhérent au moignon pancréatique est rouge, congestionné, friable. En séparant le lobe hépatique du moignon pancréatique, on tombe sur une gouttelette de pus. Les autres lobes du foie sont rouges par place, gris jaunâtre ailleurs. Le foie présente à l'examen histologique de graves lésions d'hépatite aiguë ; dans les zones les moins malades, on trouve de la congestion, la multiplication des cellules de Kupfer, la dégénérescence graisseuse des cellules des travées dont les noyaux sont encore colorables, mais qui sont bourrées de vacuoles.

Certaines zones sont beaucoup plus altérées encore ; les cellules, sans contours apparents, sans noyau colorable, y forment de vastes zones de nécrose.

Le noyau pancréatique, fortement adhérent de tous côtés est de la grosseur d'une noisette, d'apparence et de consistance à peu près normales.

Chienne IX. — *Opérée deux fois ; après la première opération, glycosurie transitoire ; après la seconde, glycosurie per-*

manente, apparue seulement quatre jours après l'opération. Diabète de soixante-quatre jours.

Poids : 8 kgr. 500.

Opérée le 28 avril 1910.

Ablation du pancréas selon notre procédé ordinaire. Il reste autour du Wirsung un petit nodule de 3 centimètres environ de diamètre.

Suites opératoires très bonnes.

Le 29 avril. — Pas de glycosurie.

Le 30 avril. — Traces de sucre dans l'urine.

Le 1er mai. — Urines de vingt-quatre heures :

Volume : 450 centimètres cubes.

Réaction : acide.

Densité : 1040.

Glucose : 2 grammes °/₀, soit 9 grammes pour vingt-quatre heures.

Le 6 mai. — Urines de vingt-quatre heures : 300 centimètres cubes.

Glucose : 0 gr. 24 °/₀, soit pour vingt-quatre heures, 0 gr. 72.

Urée : 13 gr. 62 par litre, soit pour vingt-quatre heures, 4 gr. 08.

Le 8 mai. — Poids de l'animal : 7 kgr. 800.

Le 9 mai. — Alimentation : viande et 20 grammes de sucre.

Le 10 mai. — Régime riche en substances hydro-carbonées : lait 1 litre, sucre 50 grammes, pain 100 grammes.

On recueille des urines de vingt-quatre heures, du 9 au 10, qui réduisent faiblement la liqueur de Fehling.

Les urines du *10 au 11*, malgré l'ingestion de lait, de pain et de sucre, ne contiennent de sucre qu'en très petite quantité.

Volume : 810 centimètres cubes.

Réaction : acide.

Glucose : 1 gr. 02 °/₀, soit 8 gr. 26 pour vingt-quatre heures.

Urée : 10 gr. 25 par litre, soit 8 gr. 30 pour vingt-quatre heures.

Du 11 au 12 mai. — Régime carné.

Urines : volume, 350 centimètres cubes ; glucose, 0 gr. 36 °/₀ soit 1 gr. 26 pour vingt-quatre heures.

Il y a donc eu glycosurie alimentaire nette le 11 ; mais la dose d'hydro-carbones ingérés était un peu forte et aurait peut-être provoqué une glycosurie alimentaire chez un animal sain.

Le 22 mai. — Urines : 270 centimètres cubes en vingt-quatre heures.

Pas de sucre.

Poids de l'animal : 7 kgr. 900.

Le 13 juin. — Urines : 400 centimètres cubes en vingt-quatre heures.

Pas trace de sucre.

Le 16 juin. — Après toute une journée de régime hydrocarboné (lait, sucre 50 gr. environ) les urines recueillies ne réduisent pas la liqueur de Fehling.

Poids de l'animal : 8 kgr. 100.

Le 18 juin. — L'animal est réopéré. La moitié environ du pancréas restant est extirpé. Le canal de Wirsung s'est trouvé involontairement sectionné et lié.

Le pancréas enlevé pèse 5 grammes. On peut estimer à peu près au même poids ce qui reste de glande.

Le 20 juin. — Pas de sucre dans l'urine.

Le 22 juin. — La chienne est en cage depuis la veille au soir. Les urines contiennent du sucre. La glycosurie n'a donc pas été immédiate après l'opération ; mais n'a débuté que quatre à cinq jours plus tard.

Le 23 juin. — Urines de vingt-quatre heures. Volume : 500 centimètres cubes. Urée : 16 grammes pour °/₀₀ ; 8 grammes pour vingt-quatre heures. Sucre : 40 grammes pour °/₀₀ ; 20 grammes pour vingt-quatre heures.

Le 25 juin. — Réduction très intense de la liqueur de Fehling.

Le 1er juillet. — 6 grammes de glucose °/₀.

Le 7 juillet. — Poids de l'animal : 8 kilogrammes ; sucre : 7 gr. 14 °/₀.

Le 12 juillet. — Urines de vingt-quatre heures : volume, 550 centimètres cubes ; glucose, 6 grammes °/₀, 33 grammes pour les vingt-quatre heures.

Le 29 juillet. — Urines de vingt-quatre heures : volume, 375 centimètres cubes. Glucose, 6 gr. 2 °/₀ ; 23 gr. 25 pour les vingt-quatre heures. Urée, 4 gr. 748 °/₀ ; 17 gr. 80 pour les vingt-quatre heures.

Le 9 août. — Les urines réduisent très nettement la liqueur de Fehling.

Le 16 août. — Urines de vingt-quatre heures : volume, 450 centimètres cubes ; glucose, présence certaine, mais traces (Fehling, polarimètre).

Le 17 août. — Les urines réduisent nettement la liqueur de Fehling.

Le 20 août. — Réduction très intense de la liqueur de Fehling.

Le 24 août. — L'animal meurt inopinément. Il avait mangé de bon appétit peu de temps avant. Pourtant depuis quelques jours, on avait remarqué du ballonnement du ventre.

Cet animal avait survécu *soixante-huit jours* à la deuxième opération.

Pendant *soixante-quatre jours*, il avait été diabétique d'une façon continue, le diabète n'étant survenu que trois ou quatre jours après l'opération. La mort était due non à l'évolution naturelle de la maladie, mais à une complication infectieuse favorisée par l'hyperglycémie, l'état de consomption de l'animal n'étant pas encore très marqué.

Pendant les quinze premiers jours le diabète évolua sans amaigrissement notable (8 kgr. 100, le 18 juin, date de la seconde opération ; 8 kgr., le 7 juillet).

Le sucre n'a jamais fait défaut.

Autopsie. — Le ventre contient un peu de pus. L'anse duodénale adhère fortement au bord inférieur du foie et lorsqu'on essaie de les séparer, on tombe sur un tissu hépatique extrêmement friable, avec, au milieu des adhérences, de petites logettes remplies de pus. Le fragment pancréatique laissé en place est mou, friable, à peine reconnaissable avec des points de sphacèle.

Le foie est gros, mou, friable, présentant par places une teinte rouge lie de vin, ailleurs une teinte jaune chamois.

La rate est énorme, extrêmement tuméfiée.

Les plèvres contiennent dans les parties déclives un liquide louche, purulent.

Les reins sont gros et criblés de petits abcès miliaires qu'on voit, sans les couper, sous la capsule, mais qu'on voit surtout bien à la coupe dans les pyramides, tranchant sur la couleur lie de vin de la région.

Les capsules surrénales sont de dimensions normales.

Le corps thyroïde semble un peu volumineux.

La vessie est vide.

A l'examen histologique:

Le reliquat pancréatique est à peu près méconnaissable. Des cellules pancréatiques dissociées nagent éparses au milieu de globules de pus.

Le foie présente des lésions d'hépatite et de très nombreux nodules infectieux. Les cellules hépatiques, dans les régions les plus normales, sont troubles, leurs noyaux sont mal colorables.

En de nombreux points, surtout autour des vaisseaux, des espaces portes, on trouve des amas de cellules rondes, envoyant des traînées de ces mêmes cellules embryonnaires en plein parenchyme, dissociant les cellules hépatiques. Les cellules hépatiques profondément altérées qui entourent ces nodules infectieux et celles qui subsistent au milieu d'eux ont subi la dégénérescence graisseuse et leur protoplasma est criblé de gouttelettes noires sur des coupes fixées par l'acide osmique. Les cellules des canaux biliaires de quelque importance ont de même subi la dégénérescence graisseuse. Chacune d'elles renferme dans son protoplasma une grosse gouttelette de graisse. En dehors de ces quelques points il n'y a pas de graisse. Malgré l'infection et les lésions considérables que présente le foie, il n'y a donc pas ici de surcharge graisseuse massive, signalée par nombre d'auteurs et que nous avons nous-même observée dans deux de nos précédentes observations.

Les reins présentent des altérations des tubes contournés dont les cellules sont granuleuses et ont des contours flous. Les noyaux sont à peine colorables. Les lumières des tubes sont remplies de substance granuleuse.

Les glomérules sont à près normaux, mais entourés d'amas leucocytaires qui les engainent et forment des manchons se prolongeant le long des vaisseaux afférents et efférents. Dans des zones étendues la diapédèse est si forte que les leucocytes

dissocient les tubes contournés difficilement reconnaissables.

Dans la substance médullaire, on rencontre de véritables petits abcès miliaires refoulant les tubes droits.

Les capsules surrénales sont à peu près normales d'aspect, mais présentent d'assez nombreux amas leucocytaires dans la zone réticulée.

En somme, pyohémie avec abcès miliaires dans tous les organes ayant eu pour point de départ une petite suppuration péri-pancréatique qui s'est développée lentement, favorisée par l'hyperglycémie.

Tel est le résultat de l'autopsie.

Le fragment pancréatique enlevé au cours de la seconde opération a été examiné histologiquement. Il se montre d'aspect tout à fait normal et semble assez riche en îlots de Langerhans.

Chien X. — Opéré dans le laboratoire de M. le professeur Achard à la Faculté, avec l'aide de notre ami Feuillée, à qui nous adressons ici nos remerciements.

Opéré le 19 octobre 1911.

Le 27 octobre 1911. — L'animal dont les urines ont été examinées quotidiennement depuis le jour de l'opération n'a jamais présenté de glycosurie. Santé parfaite. Poids 12 kgr.500.

Le 12 novembre. — Étant donnée l'absence constante de glycosurie, on ajoute à l'alimentation de ce chien pendant deux jours environ 60 grammes de sucre. Épreuve négative: pas de glycosurie à la fin du second jour.

Le 14 novembre. — Près d'un mois après la première opération, l'animal est réopéré. Au milieu d'adhérences nombreuses et de fausses membranes déjà résistantes, est isolé péniblement un petit noyau pancréatique un peu plus gros qu'une

noix. Il est libéré et enlevé, semble-t-il, en totalité, au ras du duodénum, après ligature du Wirsung que l'on trouve bien perméable. L'animal est laissé en liberté jusqu'au 19 novembre (les urines n'ont pas été examinées les premiers jours).

Le 19 novembre. — Glycosurie légère sur un échantillon du soir; 14 grammes de sucre par litre.

L'animal est en très bonne santé, ne présente aucun amaigrissement appréciable. Il a un léger ictère.

Le 20 novembre. — Urines de vingt-quatre heures:

Volume : 600 centimètres cubes.

Glucose: 27 gr. 4 par litre; 16 gr. 44 par vingt-quatre heures.

Azote total : 4 gr. 85 par litre.

Azote de l'urée : 4 gr. 047 par litre.

Urée : 8 gr. 67 par litre; 5 gr. 16 par vingt-quatre heures.

Rapport azoturique : 83 °/₀.

Pigments biliaires.

Pas de réaction de Gerhardt.

Jusque-là l'animal est en parfaite santé. Il a conservé son embonpoint; il est gai. *Pas de polyurie.* Appétit conservé, *mais non exagéré.* Il semble évoluer vers un petit diabète.

Les plans superficiels de la plaie opératoire ont cédé sous l'influence d'une suppuration d'origine externe; mais les muscles semblent réunis.

L'animal présente un ictère par rétention avec matières fécales volumineuses, graisseuses, et absolument décolorées.

Le 24 novembre. — Urines de vingt-quatre heures: 450 à 500 centimètres cubes.

Glycose : 25 gr. 50 par litre; 12 à 13 grammes pour vingt-quatre heures.

Pas de réaction de Gerhardt.

Traces d'acétone par la réaction de Lieben sur urines distillées.

Malgré la faible élimination de sucre et d'azote, l'animal a maigri assez notablement depuis quatre ou cinq jours, fait explicable par la double suppression des sécrétions biliaire et pancréatique.

Le 24 au soir l'animal s'éventre, malgré la suture aux fils de bronze et une anse intestinale se montre à l'extérieur. La paroi est suturée. Mais l'animal meurt de péritonite le 26 au matin.

Donc survie de douze jours avec petit diabète continu.

La mort est tout à fait accidentelle et n'a rien à voir avec l'évolution normale du diabète.

Résultats : première ablation partielle, insuffisante : pas de glycosurie, même alimentaire.

Deuxième ablation, aussi complète que le permettaient les nombreuses adhérences qui entouraient la glande, pratiquée un mois après la première : apparition d'un diabète léger, avec glycosurie faible, mais continue ; persistance d'un bon état général.

Ce diabète atténué permettait à lui seul d'affirmer qu'un peu de pancréas persistait chez cet animal : c'est ce qu'a montré l'autopsie.

Autopsie. — Péritonite aiguë avec vascularisation, congestion des anses intestinales très distendues.

Le duodénum est coudé par de nombreuses adhérences très serrées au milieu desquelles, contre le duodénum même, il est facile de retrouver un petit fragment pancréatique d'apparence à peu près normale à la coupe et de consistance physiologique. Il n'y a pas trace ailleurs de pancréas.

Le cholédoque, très distendu, est enserré à sa partie infé-

rieure par les adhérences, expliquant l'ictère par rétention. *Le foie* n'est pas très volumineux ; mais présente l'aspect d'un foie de rétention biliaire.

Seul un petit *fragment pancréatique* et quelques portions de la glande thyroïde ont été prélevés, la mort par péritonite et les altérations cadavériques ne permettant guère un examen histologique.

Par contre nous avons pratiqué avec beaucoup de soin l'examen histologique du *fragment* pancréatique enlevé au cours de la seconde opération et immédiatement fixé par le liquide de Bouin, par le liquide de Zenker et par l'acide osmique (liquide de Lindsay). Ces deux derniers fixateurs nous ont d'ailleurs donné, pour la recherche des îlots de Langerhans, de bien meilleurs résultats que le premier.

Il n'y a pas de sclérose ; les acini sont normaux.

Les îlots de Langerhans sont surtout remarquables par leur nombre et par leurs dimensions.

Pour essayer d'en préciser le nombre, nous nous sommes efforcés de faire quelques numérations. Nous n'avons tenu compte que de formes nettes visibles à un grossissement moyen, aussi ces chiffres n'ont-ils qu'une valeur relative. Nous trouvons une fois sur 16 mmq., douze îlots de Langerhans nets. Sur une autre coupe autrement colorée(hématoxyline-érythrosine) nous arrivons à seize îlots normaux et indiscutables pour 16 mmq.

Enfin la majorité de ces îlots sont de grandes dimensions, plus volumineux que ceux examinés sur quelques coupes de pancréas normaux de chien. Leurs cellules sont bien distinctes ; la vascularisation en est très riche.

Rappelons que ce fragment pancréatique peu volumineux

avait suffi à protéger l'animal du diabète qui n'était apparu, et encore très atténué, qu'après une ablation presque tot ale du pancréas.

Chien XI. — Opéré avec l'aide de notre ami Feuillée, le 27 septembre 1911.

Poids : 6 kgr. 500.

Poids de pancréas enlevé : 11 grammes.

Les 28, 29, 30 septembre, 1er 2, 3, 4, 5, 6 octobre. — Les urines sont examinées ; pas de glycosurie.

L'état général est excellent.

Le 10 octobre. — Pendant six jours on ajoute du sucre à l'alimentation, d'abord 25 grammes environ par jour ; puis la dose est élevée jusqu'à 60 grammes sans provoquer la moindre glycosurie alimentaire.

Mort imprévue dans la nuit *du 26 au 27 octobre.* Depuis quelques jours l'animal avait de la diarrhée.

Autopsie. — Le fragment pancréatique laissé ne pèse que 3 gr. 60. Il est gris rosé, de consistance normale, facilement isolable. Il n'y a pas trace de suppuration autour de lui. Il ne reste en aucun point de tissu pancréatique. La vascularisation intestinale est parfaite.

Le foie est gros, extrêmement congestionné, rouge lie de vin, très friable.

Le corps thyroïde semble augmenté de volume et congestionné.

Les surrénales semblent un peu plus grosses que d'habitude.

Les reins présentent une substance corticale congestionnée avec vaisseaux très dilatés, formant un piqueté rouge violacé.

Nulle part il n'y a trace de pus.

L'animal a dû mourir de quelque infection mal déterminée ; il ne semble pas qu'elle soit d'origine opératoire.

Le moignon pancréatique seul a été examiné histologiquement. Malgré les altérations cadavériques on en reconnaît bien les parties constituantes, acini et îlots. Il n'y a pas de sclérose. Les vaisseaux sont dilatés et gorgés de globules rouges.

Les îlots semblent tout particulièrement abondants et volumineux.

Il nous a été donné à plusieurs reprises sur la même coupe de pouvoir réunir dans un champ microscopique de 0 mm. 31 de diamètre (mesuré au micromètre) trois volumineux îlots.

Un îlot allongé mesuré à la chambre claire a 127 μ dans sa plus grande longueur.

Chien XII. — Diabète latent mais facile à mettre en évidence par différentes épreuves (glycémie alimentaire, glycosurie alimentaire) devenant brusquement un diabète grave quinze mois après l'opération sous l'influence d'une alimentation hydrocarbonée riche et prolongée. Poids : 6 kgr. 500.

Opéré le 4 octobre 1910.

Un petit morceau de pancréas qui ne pèse certainement pas plus de 4 ou 5 grammes reste en place autour du canal de Wirsung.

Le 5 octobre. — Pas d'urine.

Le 6 octobre. — Pas de glycosurie.

Le 7 octobre. — Le matin pas de glycosurie.

Les urines du soir réduisent faiblement la liqueur de Fehling, même après défécation avec le réactif de Patein ; donc glycosurie très faible, mais certaine.

Le 9 octobre. — Pas de glycosurie.

Le 18 octobre. — Pas de glycosurie.

Les matières fécales sont molles, volumineuses, grisâtres. L'examen microscopique y montre de très nombreuses fibres musculaires dont on reconnaît nettement les striations longitudinales et transversales. On trouve peu de gouttelettes de graisse ; mais l'animal n'en absorbe que ce qu'il trouve dans la viande qui constitue son alimentation.

Le 20 octobre. — Pour savoir si, malgré l'absence de glycosurie, quelque méthode précise ne pourrait pas mettre en évidence certain trouble dans l'utilisation des substances hydro-carbonées, nous avons demandé à notre ami Baudouin de vouloir bien doser le sucre dans le sang avant et après une prise de glucose.

Les dosages ont été faits d'après la méthode de Bertrand (dissolution par le sulfate ferrique de l'oxydule de cuivre formé en présence d'un excès de liqueur de Fehling, puis dosage par le permanganate de potasse du sulfate ferreux formé) Nous n'insistons pas sur les différentes opérations que comporte le dosage précis du sucre dans le sang. Baudouin les a exposées avec toute la minutie désirable dans sa thèse (Etude sur quelques glycémies. La glycémie expérimentale. Paris, 1908).

Les précautions les plus grandes ont été suivies pour éviter toute cause d'erreur. Les prises de sang ont été faites dans l'artère fémorale. L'animal était très étroitement ligotté pour qu'il ne puisse se débattre et faire ainsi monter le taux de sa glycémie. Nous avons opéré sur la plus petite quantité de sang possible pour ne pas introduire cette autre cause d'erreur : l'hyperglycémie consécutive à la saignée, signalée par Claude-Bernard, Lewandowski, Schenck, Rose. A chaque prise, nous avons prélevé 10 centimètres cubes de sang immédiatement

recueillis sur du fluorure de sodium. Pour nous mettre à l'abri de la cause d'erreur due à la contention et aux mouvements de l'animal (diabète par contention de Bœhm et Hofmann), nous avons fait une demi-heure après la première prise une seconde prise de contrôle.

Nous avons toujours opéré sur le sang circulant. Une hémorragie s'étant produite après la seconde prise, par l'orifice de pénétration de l'aiguille dans l'artère, celle-ci a été pincée latéralement et non en totalité pour éviter la stagmation du sang.

Voici le tableau de l'expérience.

A 3 h. 1/4. — Première prise : teneur en glucose : 1 gr. 29 par litre.

A 3 h. 3/4. — Deuxième prise (prise de contrôle) : teneur en glucose : 1 gr. 79 par litre.

A 4 heures. — On fait ingérer à la sonde sans détacher l'animal 20 grammes de glucose en solution dans 50 centimètres cubes d'eau.

A 5 heures. — Troisième prise : teneur en glucose : 2 gr. 47 par litre.

Observation : L'animal s'est notablement débattu pendant les premières minutes ; il est resté parfaitement calme de 4 heures à 5 heures.

Résultats de l'expérience :

Il existe une légère glycémie incontestable révélée par le premier dosage qui donne 1 gr. 29 par litre tandis que Lépine, dosant également par la méthode de réduction les matières sucrées du sang, donne chez le chien une moyenne de 0 gr. 80 °/₀₀ et que Liefmann et Stern indiquent 0 gr. 6 à 1 gramme (*Bioch. Zeitschrift*, I, 299).

Baudouin, chez des chiens qui ne se sont pas débattus trouve, lors des premières prises, 1 gr. 14, 0 gr. 97, 0 gr. 89.

La très notable élévation de la glycémie consécutive à l'injection d'une petite quantité de glucose (20 gr.) semble en faveur d'un trouble dans la fixation du sucre. Mais l'écart assez considérable constaté entre le chiffre de la première prise et celui de la seconde : 1 gr. 29 et 1 gr. 79, amène à se demander la part qui revient dans l'élévation de la glycémie à l'hyperglycémie de contention. Pourtant l'animal est resté parfaitement calme entre la seconde prise et la troisième.

1er décembre. — L'animal est dans un état de santé parfaite; son poids ne s'est pas modifié. Il semble que les troubles digestifs du début dus à l'insuffisance pancréatique externe aient à peu près disparu. Les matières fécales sont d'apparence tout à fait normale macroscopiquement et microscopiquement. Pendant plusieurs jours l'animal a été soumis à un régime riche en hydrates de carbone (soupe, pain, 10 à 15 gr. de sucre par jour) ; les urines sont examinées chaque jour : il n'y a pas de glycosurie.

Entre onze heures du matin et deux heures de l'après-midi, le chien ingère environ 60 grammes de sucre ordinaire. Une demi-heure après la dernière ingestion les urines sont prélevées et réduisent légèrement la liqueur de Fehling. Après défécation par le réactif de Patein, on peut s'assurer qu'il s'agit bien de glucose et la titrer (4 gr. 85 par litre).

Le 6 décembre. — Une heure après l'ingestion de 20 grammes de glucose pris en une seule fois, les urines réduisent faiblement la liqueur de Fehling.

Il y a donc certainement glycosurie alimentaire, mais avec des doses de sucre assez voisines de celles susceptibles de

provoquer une glycosurie physiologique chez un animal normal de son poids.

Le 15 décembre. — Nous avons cherché si cet animal, privé de la plus grande partie de son pancréas, facilement glycosurique alimentaire, serait plus sensible à la glycosurie adrénalinique qu'un animal normal. Partant des chiffres établis par Bierry et Gatin-Gruzewska (sous la peau 1 milligramme d'adrénaline par kilogramme, 1/3 de milligramme dans les veines provoquent la glycosurie), nous voulions injecter deux milligrammes d'adrénaline dans la saphène (l'animal pèse 6 kg. 500). Mais la veine ayant été difficile à trouver, 1 milligramme passa presque en totalité non dans la veine, mais sous la peau de la patte. La dose fut complétée par injection intra-péritonéale de un milligramme d'adrénaline, l'effet de l'injection intra-péritonéale étant le même que celui de l'injection intra-veineuse.

L'animal présente une assez vive réaction péritonéale avec vomissements qui durèrent une journée. Il n'y eut pas de glycosurie.

Cette absence de glycosurie adrénalinique chez cet animal privé de la plus grande partie de son pancréas et faisant facilement de la glycosurie alimentaire mérite d'être signalée. Nous avons vu que Zuelzer, Lœwy, insistent sur l'antagonisme qui existerait entre le produit de sécrétion du pancréas et l'adrénaline.

Lépine faisant des injections d'adrénaline à dose susceptible de provoquer la glycosurie à des animaux qu'il vient de dépancréater ne trouve pas que la glycosurie obtenue soit beaucoup plus forte que s'il s'était agi d'animaux normaux. Il est

vrai, ajoute-t-il, que ces animaux venaient d'être dépancréatés ; on peut donc supposer que leur organisme contenait encore en quantité suffisante la substance active se trouvant dans la sécrétion interne du pancréas.

Pour savoir ce que deviendrait ultérieurement cet animal, on l'a laissé vivre. Actuellement (janvier 1912) il est toujours en parfaite santé ; opéré depuis un an et trois mois il a dépassé de près d'un kilogramme son poids initial.

Il a été suivi à deux reprises pendant quelques jours.

Du 19 au 27 juillet 1911. — Il est soumis pendant huit jours à un régime de 450 grammes de viande maigre, qui représente pour lui un régime de léger engraissement. Il n'a pas présenté de glycosurie. Poids : 7 kilogrammes.

Les matières fécales sont molles. Elles présentent de très nombreuses fibres musculaires très morcelées, mais à striation souvent encore reconnaissable. Gouttelettes de graisse très rares, quelques rares cristaux d'acide gras.

Le chien présente assez souvent de la diarrhée.

Du 8 octobre au 12 décembre 1911. — Ce chien a pu être suivi avec beaucoup de soin, dans le laboratoire de M. Richaud, grâce à notre ami Bidot, ancien interne en pharmacie des hôpitaux.

Nous tenons à le remercier ainsi que M. le professeur agrégé Richaud qui nous a fort obligeamment accueilli dans son laboratoire à l'hospice d'Ivry.

Du 8 au 13 octobre, ce chien a reçu chaque jour le repas suivant :

Pain : 50 grammes.

Viande de bœnf : 30 grammes.

Beurre : 15 grammes.

Lait : 250 grammes.

Pommes de terre : 100 grammes.

Chlorure de sodium : 5 grammes environ.

Le tout était cuit ensemble, formant une bouillie parfaitement homogène.

Le 13, le 14, et le 15 octobre, les quantités ci-dessus sont doublées.

Le 13 octobre le chien est mis en cage jusqu'au 16 (Avant la mise en cage, le chien est longuement promené afin d'assurer l'évacuation de sa vessie et de son intestin).

Pendant ces trois jours les urines et les matières fécales sont recueillies.

Les 16, 17, 18, 19 octobre. — Soupe maigre avec pain et viande de bœuf cuite.

Le 20 octobre. — 600 grammes de lait.

Le 21 octobre. — 600 grammes de lait.

Du 22 au 25 octobre. — Soupe au pain, lait, un peu de viande cuite.

Le 25 octobre. — Soupe au pain, pommes de terre en petite quantité, viande de bœuf, *pas de lait.*

Les 7, 8, 9, 10, 11 novembre. — Soupe maigre sans lait et viande.

Le 12 novembre. — Poids de l'animal 7 kilog. 400. Il a augmenté de 400 grammes pendant cette période d'observation.

Urines du 13 au 14 octobre. — Volume : 450 centimètres cubes.

Couleur : jaune citrin foncé.

Aspect : un peu trouble.

Réaction : alcalines au tournesol.

Densité : 1031.

Acidité en présence de phtaléine calculée en HCl par litre, 0 gr. 29; par vingt-quatre heures, 0 gr. 13.

Urée : 11 gr. 97 par litre; 5 gr. 38 pour les vingt-quatre heures.

Azote total exprimé en urée : 15 gr. 88 par litre; 7 gr. 14 pour les vingt-quatre heures.

Chlorures : 4 gr. 56 par litre; 2 gr. 05 pour les vingt-quatre heures.

Glucose (polarimètre) : 38 gr. 52 par litre; 17 gr. 33 pour les vingt-quatre heures.

Albumine, environ 0 gr. 15 par litre.

Rapport azoturique : 75,38.

Urines du 14 au 15. — Volume en vingt-quatre heures : 700 centimètres cubes.

Densité : 1026.

Glucose : 36 gr. 25 par litre; 24 gr. 37 par vingt-quatre heures.

Urines du 15 au 16. — Volume en vingt-quatre heures : 600 centimètres cubes.

Densité : 1028.

Glucose : 35 gr. 30 par litre; 21 gr. 18 pour vingt-quatre heures.

Ces trois analyses d'urines correspondent aux trois jours où l'animal ingérait :

Viande de bœuf.	60 grammes
Pain.	100 —
Beurre	30 —
Lait	500 —
Pommes de terre	200 —

Le 19 octobre. — Après trois jours de soupe maigre avec pain et viande, sans lait ni pommes de terre, les urines réduisent très faiblement la liqueur de Fehling : traces de sucres.

Le 20 octobre. — Glucose en très petite quantité. Réduction nette.

Le 21 octobre. — Réduction très légère ; très petite quantité de glucose.

Le 22 octobre. — Pas de réduction ; pas de glucose.

Le 26 octobre. — Sur un échantillon d'urines, on trouve 6 gr. 19 de sucre par litre ; or le 25. l'animal n'avait pris que de la soupe avec un peu de pommes de terre et pas de lait.

Les 7, 8, 9 novembre. — Pas de sucre.

Le 10 novembre. — Traces de sucre.

Le 11 novembre. — Un échantillon d'urine *prélevé deux heures après le repas* contient 2 gr. 26 de sucre °/₀₀.

On voit nettement l'influence alimentaire sur la production de cette glycosurie, Lorsqu'elle est faible, lorsque la quantité d'hydrates de carbone ingérée ne dépasse que peu la tolérance de l'animal, le sucre ne se montre qu'après les repas.

Après ces constatations, il nous paraissait évident que un an après son opération, malgré son état de santé parfait, malgré l'augmentation du poids, ce chien avait conservé comme signe d'insuffisance pancréatique une réduction très marquée dans sa faculté de fixer les hydrates de carbone.

Pour juger de la valeur de cette glycosurie alimentaire et nous assurer qu'une alimentation aussi riche en hydrates de carbone n'était pas susceptible de produire le même effet sur un animal normal, nous avons pris un chien témoin pesant plus d'un kilogramme de moins que le nôtre (5 kilog. 800) et nous l'avons soumis le 28 octobre au même régime, en en

supprimant simplement le beurre, inutile dans la circonstance.

Pain.	100 grammes
Viande de bœuf.	60 —
Lait	500 —
Pommes de terre	200 —

Témoin. — Urines du 28 au 29 octobre. — Réduction nette de la liqueur de Fehling après défécation. Présence de sucre dans les urines, mais en très petite quantité.

Urines du 29 au 30. — Après défécation soigneuse et avec une grande quantité d'urines, virage léger de la liqueur de Fehling au jaune orangé sans précipitation d'oxydule de cuivre : traces très faibles de sucre.

Urines du 30 au 31. — Traces de sucre évidentes après défécation. Rotation au polarimètre représentant environ *1 gr. 36 de glucose par litre.*

Si l'on compare ces minimes quantités de sucre à celles éliminées par le chien en expérience soumis au même régime (38 gr. 52, 36 gr. 25, 35 gr. 30 par litre), on ne peut plus douter qu'il n'existe chez ce dernier un « diabète latent » pour employer l'expression de Van Noorden.

Analyse coprologique. — Il était intéressant de chercher si, de même que la glycosurie alimentaire montrait un trouble dans les fonctions pancréatiques internes, l'examen coprologique ne mettrait pas en évidence, malgré le bon état général, un trouble digestif relevant de l'insuffisance pancréatique externe.

Mais ici les résultats sont moins concluants. Nous voulions pour l'épreuve des graisses éliminées soumettre pendant trois jours le chien à un régime contenant une quantité donnée de graisse (nous avons choisi le repas d'épreuve de Gaultier) et

doser les graisses sur l'ensemble des matières fécales émises pendant ces trois jours. Mais les matières fécales n'ont pu être recueillies que pendant deux jours ; le troisième jour le chien a eu de la diarrhée ; les matières ne contenaient que 7 % de substances sèches et n'ont pas été utilisées.

L'examen n'a donc porté que sur les matières fécales des deux premiers jours pendant lesquels le chien recevait comme alimentation quotidienne le repas de Gaultier dont nous avons déjà parlé :

Viande de bœuf.	60 grammes.
Pain.	100 —
Beurre.	30 —
Lait.	500 —
Pommes de terre. . . .	200 —

Poids des matières éliminées dans les vingt-quatre heures :

Premier jour : 135 grammes.

Deuxième jour : 210 grammes.

Consistance : homogène.

Couleur : jaune brunâtre.

Forme : incohérente.

Examen macroscopique. — Restes de nourriture divisés.

Examen microscopique. — Quelques fibres musculaires très morcelées, souvent nettement striées, quelques débris végétaux, grains d'amidon rares. Graisses très rares, surtout sous forme de gouttelettes. Quelques globules sanguins.

Cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien très abondants.

Examen chimique. — Réaction, faiblement alcaline.

Rapport du poids des matières fécales sèches au poids des matières fécales fraîches :

Eau.	85.50 °/₀
Substances sèches.	14.50 °/₀

Dosage *des graisses* (méthode de Rousselet). Quantité des graisses éliminées en deux jours :

Graisses neutres.	5 gr. 813
Acides gras	2 — 984
Savons.	1 — 690
Total. . . .	10 gr. 487

Graisses absorbées avec les aliments pendant deux jours : $46.71 \times 2 = 93$ gr. 42.

Si l'on admet que les matières fécales des deux jours correspondent exactement aux repas pris durant ces deux jours (peut-être commet-on ainsi une légère erreur) on voit que 88, 7 °/₀ des graisses sont absorbées; ce qui est évidemment une bonne absorption. Par contre le dédoublement est assez imparfait. En rapportant à 100 les chiffres précédents, nous trouvons :

Graisses neutres	56
Acides gras.	28
Savons.	16

Rochaix (cité par H. Labbé) trouve chez le chien normal pour 100.

	Acides gras	Graisses neutres
N° 1.	72	27
2.	83	17
3.	70	22.9
4.	71.4	28.5
5.	82	17.8
6.	75	25

Il est vrai qu'il ne range pas les savons sous une rubrique spéciale.

Malgré tout, il semble bien que le dédoublement soit *très notablement troublé* chez notre chien.

Depuis le 31 novembre ce chien est laissé à un régime exclusivement hydro-carboné. Il présente en effet des troubles cutanés, prurit, dépilation partielle, qui nous avaient semblé exagérés par le régime carné. Il est nourri surtout de lait, pommes de terre et pain, aliments qui lui sont donnés à discrétion (plus d'un litre de lait par jour).

Les premiers jours, malgré ce régime, les urines ne contiennent pas de sucre. On cesse pendant quelque temps de les examiner.

Le 14 janvier. — L'animal semble un peu abattu, le prurit est plus violent que jamais, la soif est très vive et les personnes chargées de le soigner remarquent qu'il boit constamment.

Les urines sont alors examinées. Sur un échantillon prélevé à l'émission on trouve une teneur de 63 gr. 8 de glucose par litre d'urine avec la liqueur de Fehling.

Le 16. — Persistance de la glycosurie. Légère réaction de Gerhardt au perchlorure de fer. Présence certaine d'acétone dans les urines (les urines sont distillées dans le vide; le produit de distillation donne, faiblement d'ailleurs, mais indiscutablement, les réactions de Lieben, Denigès).

Le 17 janvier. — L'animal est soumis à un régime strictement carné.

Le 18 janvier. — Les urines contiennent 64 gr. 9 de sucre par litre.

Le 19 janvier. — 65 grammes de sucre par litre d'urine.

Persistance d'une réaction de Gerhardt légère et de légère acétonurie.

Il semble que cette fois la glycosurie produite par les aliments hydro-carbonés ne soit plus réductible par le régime carné. Léger amaigrissement. Poids : 5 kgr. 800.

En somme cet animal semble bien présenter au minimum un syndrom ed'insuffisance pancréatique à la fois interne et externe. C'est comme nous l'avons dit, un diabétique latent(1).

Cette observation est peu en faveur de l'hypothèse qu'avait autrefois émise Hédon pour expliquer l'absence de glycosurie chez les animaux dont le pancréas est lentement détruit par des injections intra-canaliculaires : à savoir que le pancréas pourrait être suppléé dans ses fonctions internes par d'autres organes lorsqu'il se détruit lentement.

Comment admettre en effet que ces suppléances, si elles existent, ne se soient pas établies pendant plus d'une année qu'a vécu l'animal depuis son opération ?

Étude anatomo-pathologique de nos animaux d'expérience

Résumé. Discussion

Nous avons dû exposer au fur et à mesure les constatations que nous avons faites à l'autopsie de nos animaux pour

1. A la date du 3 février 1912, la glycosurie, loin de s'atténuer sous l'influence du régime carné strict, s'est au contraire élevée jusqu'à 94 gr. 8 par litre ; elle est devenue permanente, avec forte acétonurie. Le diabète est maintenant un diabète grave avec amaigrissement rapide.

permettre le rapprochement entre les phénomènes qu'ils ont présentés de leur vivant et les constatations anatomiques.

Nous allons essayer de jeter sur nos constatations un coup d'œil d'ensemble.

Pancréas. — Le fragment pancréatique que nous laissons en place au cours de l'opération échappe à la sclérose grâce à l'écoulement normal du produit de sécrétion vers l'intestin.

Sauf dans un cas où le pancréas offrait de graves altérations dégénératives, le parenchyme acineux s'est montré à peu près normal. Nous signalerons seulement cette sorte de morcellement des acini à la périphérie des lobules et surtout au voisinage du tissu conjonctif, enserrant le noyau pancréatique, modification souvent rencontrée. Elle est à rapprocher de la formation de petits acini à trois ou quatre cellules, fréquemment rencontrés par MM. Curtis et Gellé dans les pancréatites humaines.

Les îlots de Langerhans nous ont semblé très rares et en général petits chez nos animaux devenus diabétiques ; ils semblaient même quelquefois présenter certaines modifications de structure (état syncytial, atrophie, présence de vacuoles).

Il est intéressant de comparer ces constatations avec celles que nous avons faites chez deux animaux qui, avec un reliquat pancréatique peu volumineux échappèrent au diabète, sans même présenter de glycosurie alimentaire.

Ici le pancréas est d'une remarquable richesse en îlots de Langerhans normaux et volumineux. Nous ne pensons pas qu'il s'agisse dans ces cas de régénération d'îlots ; nous n'y trouvons pas de formes de transition particulièrement nombreuses.

Néanmoins le contraste est si frappant entre le nombre et le volume des îlots dans le pancréas restant des diabétiques et des non diabétiques que nous croyons pouvoir attribuer à une différence anatomique préexistante l'apparition du diabète chez les uns, sa non-apparition chez les autres, toutes choses restant à peu près égales d'ailleurs (volume de la glande respectée, état du parenchyme).

Cette constatation nous amène à rappeler une constatation analogue faite par Minkowski (*Arch. f. exp. Path. supp.*, 1908) Comme Thiroloix et Hédon, il a vu, en faisant des greffes, des animaux devenir diabétiques malgré une greffe qui sécrétait en abondance un suc riche en diastases. Mais dans le cas de Minkowski, l'expérience est particulièrement impressionnante.

Chez deux chiens, il avait greffé sous la peau des morceaux du processus uncinatus et après un certain temps, il avait enlevé le reste du pancréas. Le canal excréteur était abouché à la peau ; mais chez l'un des chiens la fistule ne fonctionna pas et il y eut rétention passagère de suc pancréatique qui entraîna la sclérose du greffon. Or le premier chien, celui dont la greffe saine sécrétait une grande quantité d'un suc pancréatique riche en trypsine et en ferment diastasique devint diabétique d'abord légèrement, puis gravement. Le second dont la greffe sclérosée sécrétait environ sept fois moins d'un suc d'ailleurs analogue au précédent présenta seulement au bout de deux mois une glycosurie extrêmement faible (1 gr. par jour) et ne devint diabétique qu'après ablation de la greffe.

Or Minkowski résume dans le tableau suivant les constatations histologiques faites sur les greffes de ces animaux.

Chien diabétique : Aspect presque normal, parenchyme con-

servé ; îlots de Langerhans : il fallait chercher longtemps pour trouver des îlots abîmés, modifiés.

Chien non diabétique : greffe ratatinée, indurée ; quelques rares lobules glandulaires avec tissu conjonctif fortement hyperplasié ; dans le tissu de sclérose, on trouvait au contraire dans chaque champ des îlots de Langerhans bien conservés.

Foie. — En dehors des modifications relevant de l'infection, le foie est rarement intact. Il peut l'être pourtant.

Chez notre animal IV qui survécut à cent vingt-sept jours de diabète, le foie a son poids et son volume normaux, étant donné le poids de l'animal. Il ne présente que des modifications histologiques de peu d'importance.

Les altérations graves constatées en général dans le foie des animaux diabétiques ne sont donc ni la cause, ni la conséquence fatale du diabète, mais en sont seulement une complication fréquente.

Ce qu'on observe surtout, c'est la surcharge graisseuse d'abord pouvant entraîner plus tard la dégénérescence. La graisse est apportée par le sang, puisque nous avons pu la trouver en abondance dans les vaisseaux du foie. Ce fait est à rapprocher des constatations faites par Sandmeyer chez le chien et chez l'homme (graisse dans les vaisseaux du rein) et à rapprocher aussi de la lipémie fréquemment constatée chez les diabétiques comateux.

En tout cas il s'agit bien là d'une complication du diabète et non d'une complication d'infection ou de suppuration comme avait pu le croire Sandmeyer.

Deux animaux chez lesquels nous avons noté cette surcharge graisseuse massive étaient indemnes de toute suppura-

tion. Un de nos animaux mort de pyohémie après soixante-huit jours de diabète présentait à la vérité quelques granulations graisseuses dans les cellules hépatiques, situées au voisinage ou au milieu des petits abcès miliaires ; mais ce n'était en rien comparable à ce que nous avons observé chez les précédents.

Dans des cas comme ceux que nous mentionnons précédemment où la glycosurie a duré jusqu'à la mort malgré la disparition presque complète du parenchyme hépatique, il semble bien difficile d'attribuer le diabète à un hyperfonctionnement du foie (L'animal VI dont le foie présente à peine quelques travées non altérées ou plutôt moins altérées que le reste autour des espaces portes éliminait 7 gr. 53 de sucre dans les vingt-quatre heures qui ont précédé le jour où on l'a sacrifié).

Les *reins* présentent d'une façon à peu près constante des altérations tantôt légères, tantôt graves. On trouve toujours à un degré plus ou moins marqué de la néphrite épithéliale et diapédétique et souvent la surcharge graisseuse de l'épithélium des tubes droits avec même parfois graisse dans leur lumière.

Parmi les glandes vasculaires sanguines, nous avons constamment étudié les surrénales et la thyroïde.

Les surrénales n'ont pas présenté de modifications appréciables.

La glande thyroïde présente d'une façon assez constante l'aplatissement de l'épithélium des vésicules qui ont perdu leur hauteur, leur aspect cubique nornal ; mais les dimensions des vésicules n'étant pas augmentées, il nous paraît difficile de conclure avec Lorand à l'hyperfectionnement de la glande qui a du reste conservé ses dimensions normales.

Étude anatomo-clinique de quelques cas de diabète humain

Quoique ce chapitre sorte un peu du cadre d'un travail expérimental, nous avons cru devoir mentionner les résultats de recherches anatomiques que nous avons pu pratiquer dans trois cas de diabète qu'il nous a été donné de suivre dans le service de notre maître Thiroloix.

Observation I

I. — Grand syndrome diabétique lié à l'évolution d'un cancer de la tête du pancréas.

Le nommé Ch... Eugène, 60 ans, garçon de cuisine, ne présente rien de bien notable dans ses antécédents personnels et héréditaires.

Il avait toujours été en bonne santé lorsque apparurent les premiers symptômes de la maladie. Quatre mois avant son entrée à l'hôpital, il commença à maigrir, à perdre ses forces. Mais surtout il a remarqué à ce moment qu'il était obligé de se lever la nuit pour boire et pendant le jour il ingérait de grandes quantités d'eau. Ses urines augmentaient en même temps ; ses mictions étaient fréquentes et abondantes.

S'il présente de la polyurie et de la polydypsie très nettes, la polyphagie est moins évidente ; pourtant il lui arrivait de de temps en temps, dit-il, de se lever la nuit pour manger un peu de pain, ce qu'il ne faisait pas auparavant.

Presque en même temps est apparu l'ictère dont le malade s'est aperçu tout d'abord par la couleur foncée de ses urines.

A son entrée à l'hôpital (10 avril 1909) le malade présente un ictère très foncé, vert olivâtre ; les matières fécales sont décolorées, graisseuses, très fétides et le malade émet continuellement par l'anus des gaz d'odeur infecte.

La quantité des urines oscille entre 5 et 6 litres ; elles sont d'un vert noirâtre donnant la réaction de Gmelin et réduisant fortement la liqueur de Fehling.

Le ventre est légèrement météorisé, sans ascite.

La vésicule biliaire énorme est facile à palper.

A la palpation profonde on ne réveille aucune douleur ; on ne note aucune tuméfaction dans la zone pancréatico-duodénale.

Du 10 au 29 avril, le malade émet quotidiennement 3 à 4 litres d'urine.

Le 1er mai. — Le malade fait un court séjour dans un service de chirurgie, émettant quotidiennement 5 à 8 litres d'une urine riche en glucose.

Une analyse d'urine faite le 5 mai donne :

Quantité éliminée en vingt-quatre heures : 5 litres.

Réaction : neutre.

Substances normales : urée, par litre 7 gr. 40 ; par vingt-quatre heures 37 grammes. Chlorures, par litre 2 gr. 52 ; par vingt-quatre heures 12 gr. 60. Phosphastes, par litre 0 gr. 38 ; par vingt-quatre heures 1 gr. 90.

Produits pathologiques : glucose, par litre 49 gr. 33 ; par vingt-quatre heures 246 gr. 65 ; albumine, traces ; acétone, néant ; acides biliaires et pigments, quantité notable.

Le 21 mai. — Une nouvelle analyse donne :

Quantité : 6 litres.

Sucre : 21 gr. 12 par litre ; 126 gr. 72 par vingt-quatre heures.

Le 4 juin. — Le malade jugé inopérable est de nouveau passé dans le service de médecine.

Son poids de 59 kilogrammes le 23 avril, de 58 kilogrammes le 29 avril et qui avait dû baisser beaucoup dans le service voisin où il n'a pas été pesé est alors de 59 kilogrammes. C'est que les œdèmes cachectiques commencent à apparaître. Malgré tout, la quantité d'urine émise oscille autour de 5 litres et ne descend pas au-dessous de 4 litres pendant le mois de juin. Le malade est polydypsique et malgré l'état cachectique, l'appétit est bien conservé ; il est même parfois nettement augmenté.

Le 21 juin. — Les œdèmes ont fait monter le poids jusqu'à 67 kilogrammes.

Au mois de juillet on assiste à la chute progressive de la courbe d'urines qui oscille jusqu'au 15 entre 3 et 4 litres pour baisser brusquement en quelques jours au-dessous de 250 gr., en même temps que le malade cesse de s'alimenter et tombe dans le marasme.

La mort survient le 26 juillet.

Le 6 juillet la quantité de sucre émise en vingt-quatre heures était encore de 370 grammes.

Autopsie. — Vésicule biliaire énorme, sans adhérences; foie gros de rétention biliaire avec canaux distendus, coloration verdâtre de tout le parenchyme. A la surface du foie, on remarque de nombreux noyaux cancéreux secondaires en taches de bougie ; on en retrouve d'autres à la coupe.

Le diagnostic de cancer de la tête du pancréas est vérifié. On trouve, en effet, la tête de l'organe dure, du volume d'une mandarine, pas très adhérente aux organes voisins. La tumeur n'est pas très résistante à la coupe ; elle est même molle et

diffluente au centre. Le corps et la queue du pancréas sont durs. A la coupe du corps, le canal de Wirsung apparaît très dilaté ; la pression en fait sourdre du pus. Ces parties semblent sclérosées mais non envahies par la tumeur.

L'examen histologique donne les résultats suivants :

Épithélioma d'origine acineuse de la tête pancréatique. A la périphérie de la tumeur, on trouve quelques acini très rares intacts, entourés par un tissu conjonctif bourré de cellules rondes; d'autres ont déjà subi un commencement de dégénérescence cancéreuse ; quelques-unes de leurs cellules sont tuméfiées, présentent un noyau volumineux, se colorant mal, parfois refoulé à la périphérie de l'élément, le protoplasma renferme des inclusions hyalines.

Plus au centre de la tumeur, les cellules méconnaissables ont perdu presque complètement leurs affinités colorantes, les noyaux ne sont plus colorables.

Sur une coupe du corps du pancréas, on remarque le canal de Wirsung, très dilaté, dont l'épithélium a en partie disparu et qui contient encore, adhérents à sa paroi, de nombreux polynucléaires et globules de pus, restes du pus dont il était rempli.

Autour du canal de Wirsung est une épaisse zone d'un tissu conjonctif peu dense, infiltré de cellules rondes et de polynucléaires ; en deux points, à peu de distance du Wirsung, on remarque deux véritables abcès histologiques, dont un, même, d'assez grandes dimensions. Le reste de la glande est représenté par de larges bandes conjonctives, circonscrivant des zones d'infiltration embryonnaire, parfois des abcès miliaires.

Au milieu de ces zones d'infiltration, on remarque des canaux excréteurs très dilatés, mais moins altérés que le canal prin-

cipal, ayant conservé leur épithélium et contenant encore dans leur intérieur des globules de pus, de place en place on rencontre quelques rares acini écrasés, tassés par le tissu conjonctif environnant, plutôt canaux indifférents qu'acini. Il semble y avoir encore quelques îlots conservés, mieux conservés même que les acini, mais la glande était en assez mauvais état et tout examen histologique un peu minutieux était impossible.

Le foie présente une cirrhose insulaire assez marquée avec néo-canalicules biliaires.

Si la glycosurie passagère est fréquente au début de l'évolution d'un cancer de la tête du pancréas, une glycosurie durable, un vrai diabète apparaissant avec l'ictère et persistant jusqu'à la mort est chose assez rare. Il semble se passer là quelque chose d'analogue à ce que l'on voit dans les expériences d'exclusion pancréatique qui n'amènent pas le diabète. Le cancer de la tête agit en somme sur le reste de la glande comme une ligature des canaux et on a montré (Laguesse, Gontier de Laroche) qu'une telle opération détermine la transformation des acini en îlots en passant par le stade tube indifférent. Dans notre cas, il est probable que ce n'est pas le cancer lui-même qui a causé le diabète mais l'infection canaliculaire secondaire.

Observation II

Mme G..., 43 ans, blanchisseuse, entre en février 1910 à la Pitié.

Elle présente des antécédents très chargés au point de vue tuberculose.

Une sœur est soignée pour tuberculose pulmonaire avec hémoptysies.

Son premier mari est mort après trois mois de mariage de phtisie galopante. Le second mari âgé de 49 ans a depuis onze ans de l'albumine mais est bien portant par ailleurs.

La malade a eu quatre enfants dont deux sont morts en bas âge. Elle n'a jamais fait de fausse couche.

Personnellement, la malade a eu la rougeole dans l'enfance une fièvre typhoïde à 16 ans. Elle a un passé bacillaire qui remonte à l'enfance : elle présente des cicatrices d'adénopathies cervicales suppurées. Elle présente actuellement une fistule anale, des hémoptysies fréquentes, elle tousse chaque hiver. Elle a eu un écoulement purulent de l'oreille gauche qui a duré très longtemps et présente depuis six mois du vertige de Ménière.

Mme G... fait remonter à cinq mois (juillet 1909) le début de son diabète. C'est non pas brusquement mais progressivement que se sont accusés les principaux symptômes : la polydypsie, la polyphagie. A tout instant, dans la journée, il lui fallait interrompre son travail pour boire ou manger ; la nuit, elle était obligée de se lever plusieurs fois pour apaiser sa soif et sa faim. Ce sont ces symptômes qui firent découvrir la présence du sucre dans les urines.

A son entrée à l'hôpital on note : *polyurie* très marquée et assez constante, 9 à 13 litres d'urines en vingt-quatre heures ; une *glycosurie* qui oscille entre 600 et 750 grammes par vingt-quatre heures. Les urines ne contiennent pas d'albumine, on y constate la présence d'acétone.

Le foie n'est pas hypertrophié.

Poumons : matité au sommet droit, craquements aux deux sommets en avant et en arrière.

La malade est suivie jusqu'au mois de juin 1910.

En avril, elle se plaint d'amblyopie. On trouve de la diplopie temporale gauche.

Les réflexes rotuliens sont abolis, les réflexes achilléens sont très diminués.

Le 10 juin. — Hémoptysie.

La malade a maigri de 3 kilogrammes en douze jours.

Elle sort de l'hôpital à la fin du mois de juin.

Elle revient dans le service le 22 décembre 1910 et meurt d'une hémoptysie foudroyante le 1er janvier 1911 à 4 heures du matin.

Pendant le premier séjour, le Dr Durand avait pratiqué d'après la méthode de Enriquez et Ambard l'examen des fonctions pancréatiques par le dosage de l'amylase et avait conclu à une fonction pancréatique à peu près normale.

L'autopsie fut pratiquée le 2 janvier. L'injection intra-péritonéale d'un demi-litre de formol à 10 % avait été pratiquée huit heures après la mort.

Examen macroscopique. — *Poumons.* — Le droit est creusé de cavernes dans toute son étendue. A gauche les lésions prédominent au voisinage du hile (ganglions trachéo-bronchiques anthracosiques ou caséeux) laissant relativement intacts le sommet et la base où existe de l'emphysème.

Cœur. — Petit : 235 grammes.

Reins. — Gauche, 290 grammes, droit 280 grammes. Dans le lobe supérieur du rein droit, on trouve un tubercule caséeux de forme pyramidale, à base sphérique et à sommet central, il mesure 3 centimètres de haut sur 1 centimètre de large à

la base et offre l'aspect d'un infarctus. Dans le parenchyme, on trouve d'autres petits tubercules caséeux. Le rein gauche présente des lésions analogues. Des deux côtés la capsule se détache facilement.

Outre les lésions tuberculeuses, on note l'augmentation de la substance corticale qui est molle, décolorée, blanchâtre. Sur ce fond blanc tranchent les glomérules rouges. La substance médullaire est violacée.

Les *capsules surrénales* pèsent 10 et 15 grammes, elles présentent une hauteur de 6 centimètres.

Le *pancréas* est étalé, non scléreux. Il semble légèrement diminué de volume ; il pèse 55 grammes. Sa lobulation, sa couleur sont normales. Il n'y a pas d'obstacle sur le trajet du canal de Wirsung.

Pas de formations kystiques.

Corps thyroïde. — Il semble augmenté de volume dans chacun de ses lobes. Il pèse 51 grammes (poids normal 25 à 30).

A la coupe, le lobe droit présente, dans sa région supérieure incluse au milieu de la glande une tumeur arrondie du volume d'une noisette, de consistance élastique, plus ferme que le tissu environnant. Son apparence est translucide et gélatineuse. Elle est nettement séparée des tissus voisins et fait saillie sur la coupe.

Rate. — 60 grammes. Elle présente une hypertrophie marquée des corpuscules de Malpighi.

Foie. — Poids 1.800 grammes. Il est criblé de petites granulations miliaires blanches, des dimensions d'une tête d'épingle. Dans le lobe droit, un noyau irrégulier, arrondi, noirâtre, semble être un infarctus.

Encéphale. — Bulbe, cervelet, hémisphères cérébraux ne présentent rien d'anormal.

Hypophyse. — Semble tout à fait normale.

Étude histologique. — *Pancréas.* — L'étude a porté sur des fragments prélevés dans les différentes parties de la glande. Les modifications sont partout les mêmes, aussi peut-on faire une étude d'ensemble.

1° *Tissu conjonctif inter-lobulaire.* — Lobulation notablement plus marquée qu'à l'état normal mais le tissu conjonctif interlobulaire ne forme pas de larges bandes denses, serrées, autour des canaux, comme dans les pancréatites canaliculaires ; c'est un tissu conjonctif lâche parfois infiltré de cellules rondes.

2° *Canaux excréteurs.* — Les gros et moyens canaux sont entourés d'une zone conjonctive qui n'est pas très épaisse et n'est guère plus large qu'à l'état normal.

C'est surtout dans l'intérieur du lobule, autour des canalicules de très petite dimension que la sclérose péri-canaliculaire est le plus marquée.

L'épithélium des canaux n'est pas desquamé, il est d'apparence tout à fait normale.

3° *Vaisseaux.* — Pas de sclérose périvasculaire, ni autour des gros vaisseaux, ni autour des petits vaisseaux intra-lobulaires.

4° *Tissu conjonctif intra-lobulaire.* — Il existe une sclérose fine de répartition extrêmement inégale et irrégulière. Tel lobule est complètement respecté tandis que le lobule voisin ou même une partie seulement de ce lobule sera le siège d'une sclérose évidente, dissociant les acini un à un, sans cependant devenir intra-acineuse.

Quelques grosses vacuoles montrent l'existence d'une lipo-

matose discrète dans le tissu conjonctif intra-lobulaire.

5° *Parenchyme acineux.* — Les acini présentent peu de chose à signaler en dehors de leur inégalité frappante. Tandis que dans certaines zones de sclérose on trouve des acini petits à 3 ou 4 cellules, dans d'autres régions, on est frappé de l'existence d'acini de dimensions tout à fait anormales présentant en leur centre jusqu'à 15 et 20 cellules centro-acineuses. Ces acini volumineux frappent, même à un très faible grossissement. Ils sont en général groupés en amas ressemblant à des formations adénomateuses.

6° *Ilots.* — Ils sont diminués et altérés.

Des numérations pratiquées sur plusieurs coupes nous les montrent diminués de plus de moitié si l'on veut ne compter comme îlots que les formes absolument nettes. Cette numération est d'ailleurs rendue très difficile par l'abondance des formes anormales, telle que l'on se trouve fréquemment arrêté sans savoir si l'on doit compter ou ne pas compter parmi les îlots telle ou telle formation atypique.

Avec un diaphragme de 16 millimètres carrés superposé à la coupe nous trouvons sur différents champs et sur différentes coupes, 8, 6, 7, 7, 9 îlots normaux, en moyenne 7 îlots, au lieu du chiffre 16 que l'on devrait trouver, puisque Laguesse donne comme normal chez l'homme le chiffre de un îlot par millimètre carré.

Certains îlots présentent des cellules tuméfiées, à protoplasma à la fois transparent et grenu, se colorant en rose pâle par l'hématéine-éosine. Cet aspect correspondrait peut-être à la dégénérescence hydropique de Weichselbaum. De nombreux îlots sont atrophiés, composés de cellules tassées, avec noyaux plus colorables que normalement (aspect lymphocy-

taire de Weichselbaum). Nous retrouvons aussi les aspects que décrit Weichselbaum dans les îlots atrophiés : les travées cellulaires de plus en plus étroites finissent par se disposer dans l'îlot atrophié en étoiles, en rayons de roue.

7° *Formes de transition.* — Elles sont ici d'une extraordinaire abondance et d'une netteté telle qu'on ne peut discuter leur existence. A tout instant, au cours d'une énumération, on se demande si l'on se trouve en présence d'un îlot à cellules périphériques sombres et régulièrement disposées ou d'un volumineux acinus bourré de cellules centro-acineuses.

La plupart de ces formes de transition correspondent très nettement à la forme insulo-acineuse de Laguesse, très facile à reconnaître. Nous pensons qu'il existe aussi un certain nombre de formes acino-insulaires.

C'est surtout au milieu de ces volumineuses formes de passage que nous observons la dégénérescence hyaline que nous avons maintenant à mentionner.

8° *Dégénérescence hyaline.* — Assez fréquemment et sur toutes les coupes, dans les différentes régions du pancréas, on rencontre des boules ou des cylindres amorphes, hyalins, contenus dans des sortes de tubes, d'alvéoles à cellules hautes, presque cylindriques, à protoplasma clair, presque homogène. L'ensemble de la formation rappelle grossièrement l'aspect d'une petite vésicule thyroïdienne avec sa substance colloïde centrale.

Plusieurs de ces pseudo-vésicules sont ordinairement groupées. Souvent, on en rencontre une ou deux au milieu d'un amas de cellules bien limité par une fine membrane amorphe, l'ensemble rappelant un îlot de Langerhans très altéré ou plutôt quelque forme de transition de l'une ou de l'autre variété.

Dans ces formations, autour de nos pseudo-vésicules à contenu hyalin, les cellules présentent un protoplasma homogène, comme tuméfié, et prenant fortement l'acide picrique par la méthode de Van Gieson, réaction qui rend ces zones très faciles à reconnaître.

Nos blocs hyalins ne se rencontrent pas seulement dans ces groupements cellulaires, probablement formes de transition. On en rencontre encore de temps à autre isolés au milieu du parenchyme acineux, offrant l'aspect d'un acinus distendu, à cellules hautes, sans cellules centro-acineuses, à lumière élargie, remplie de cette matière amorphe, sortes de tubes indifférents mais à contenu très spécial.

Où siège cette dégénérescence ?

Le point de départ n'est certainement pas vasculaire comme c'est la règle pour la dégénérescence hyaline.

Nous avons aussi pensé qu'il pourrait s'agir simplement d'acini dilatés et revenus à l'état de canaux indifférents, acini qui pourraient se trouver englobés par un îlot en voie d'accroissement. C'est l'explication qu'invoque Gellé qui dans un cas de pancréatite non diabétique semble avoir observé des formations assez analogues aux nôtres.

Nous ne pensons pas pouvoir adopter non plus cette hypothèse car, assez fréquemment, au milieu de la substance amorphe centrale, on peut retrouver des débris nucléaires, tantôt encore bien colorables, noyaux en pycnose, tantôt ayant perdu presque complètement leur affinité tinctoriale. Il s'agit donc bien d'un processus de dégénérescence cellulaire et non d'une formation kystique. D'ailleurs en examinant un certain nombre de ces formations, on arrive à en suivre l'évolution complète. Au premier stade, on rencontre, au milieu d'une

forme de passage ou d'un acinus avec assez nombreuses centro-acineuses, une ou deux cellules plus altérées que celles qui les entourent, boursouflées, à protoplasma presque homogène, mais à limites cellulaires encore distinctes, à noyaux encore colorables. Les cellules qui les entourent et qui constitueront plus tard la paroi de la vésicule sont mieux conservées quoique déjà malades (protoplasma clair, plus homogène que normalement, noyau plus faiblement colorable). Au second stade, la nécrose des cellules centrales est achevée; elles sont remplacées par un bloc hyalin où peut subsister un débris nucléaire qui bientôt disparaîtra lui-même.

Le siège serait donc : les cellules centrales des formes de passage ou les centro-acineuses d'acini anormalement volumineux.

Il semble que le même processus morbide qui oblige l'îlot à se transformer en acinus, frappe de mort un certain nombre de ses cellules au cours même de la transformation.

Quant à la dégénérescence elle-même, quelle est-elle ?

Nous l'avons appelée hyaline faute d'avoir un autre nom à lui donner, mais cette substance n'offre pas toutes les réactions de la substance hyaline. Elle prend fortement l'éosine ; elle se colore en jaune par l'acide picrique et non en rouge par la méthode de Van Gieson ; elle prend une teinte métachromatique violet lilas par le vert de méthyle comme la matière amyloïde, mais elle ne se colore pas en rouge par le violet de Paris. Elle se colore en rouge par la safranine.

Parmi les autres organes. — Le *foie* présente seulement de nombreuses granulations tuberculeuses à centre caséeux. A distance de ces granulations, l'aspect des cellules et leur disposition est à peu près normal.

Les *reins* présentent de la néphrite épithéliale avec dégéné-

rescence granuleuse très accusée des tubes contournés ; les anses de Heulé ont leur aspect normal.

Les *surrénales* malgré leur augmentation de volume macroscopique ne présentent rien à signaler au point de vue histologique.

Thyroïdes. — Augmentation de volume des vésicules. La petite tumeur du lobe droit est un goitre colloïde avec énormes vésicules bourrées de substance colloïde séparées les unes des autres par des parois amincies dont les cellules sont aplaties à l'extrême.

Hypophyse normale.

On peut se demander quel rôle ont joué chez cette malade l'augmentation de volume des surrénales dont le poids est presque le double du poids normal, l'augmentation du volume du corps thyroïde avec augmentation des dimensions des vésicules et goitre. Ces modifications sont-elles en rapport avec le diabète ou avec la tuberculose qui semble avoir débuté avant lui et a évolué avec lui ? Il semble impossible de le savoir.

Ce qui n'est pas douteux c'est l'existence de très importantes lésions pancréatiques. Il ne s'agit certainement pas de pancréatite canaliculaire. Il est difficile de parler de pancréatite vasculaire en l'absence de toute sclérose autour des vaisseaux. Il y a ici sclérose fine et diffuse, pour ainsi dire non systématisée et l'îlot semble touché d'une façon précoce, altéré dans sa structure, troublé dans son évolution.

Ce cas nous semble intéressant à rapporter car, en l'absence de grosse sclérose, de grosse dégénérescence graisseuse, un examen rapide et superficiel eût sans doute laissé passer ces graves altérations.

Il resterait à se demander le rôle qu'a pu jouer la tubercu-

lose dans la production de ces lésions pancréatiques. L'histoire de la malade montre clairement que la tuberculose remontait très loin (adénites suppurées du cou), elle est morte de tuberculose et a fait dans les derniers temps de sa vie de la tuberculose généralisée. La bacillose n'est plus ici une complication du diabète, c'est le diabète qui semble épiphénomène. Or les expériences de M. Carnot nous ont montré que l'injection de bacilles dans les voies lymphatiques du pancréas déterminait souvent de la sclérose diffuse sans lésions à proprement parler tuberculeuses. Aussi serions-nous tenté d'admettre, dans ce cas tout au moins, l'hypothèse émise par MM. Poncet et Leriche à propos de la tuberculose des glandes vasculaires sanguines : à savoir que le diabète serait fréquemment une manifestation de bacillose pancréatique.

Observation III

J... Auguste, 26 ans, cordonnier, entre à la Pitié le 4 octobre 1910. Il avait été vu par nous quelque temps auparavant (juillet 1910) et une analyse d'urines faite à ce moment nous avait montré chez lui une élimination de 11 litres d'urine en vingt-quatre heures, contenant 52 gr. 03 de sucre par litre, soit 572 gr. 4 en vingt-quatre heures, et de 5 gr. 37 d'urée par litre, soit 59 grammes en vingt-quatre heures.

Ce malade ne présente rien à noter dans ses antécédents. Père et mère en bonne santé, grand-père mort à 101 ans; cinq sœurs et un frère en bonne santé.

Rien à signaler dans ses antécédents personnels si ce n'est quelques accès paludéens au Maroc où il a séjourné, mais pas

de dysenterie, pas d'oreillons, pas de maladies vénériennes, pas de fièvre thyphoïde.

Vers le mois de janvier 1910, quelques semaines après les premiers accès paludéens, le malade est pris brusquement de polyurie, polydypsie, diarrhée, amaigrissement, troubles dyspeptiques avec langue noire.

A ce moment on constate du sucre dans les urines.

En février 1910 il rentre en France, ayant maigri d'environ 30 kilogrammes.

Depuis ce moment les mêmes symptômes persistent, l'amaigrissement s'est accentué.

A son entrée à la Pitié (octobre 1910) le malade est extrêmement amaigri. Il présente de l'œdème des membres inférieurs qui remonte jusqu'au scrotum. Il a depuis plusieurs mois de la balanite.

Le foie n'est pas augmenté de volume.

La rate n'est pas perceptible.

Les urines sont très abondantes: 15 litres dans la journée : le malade doit uriner toutes les dix minutes.

Pouls petit, 64 pulsations par minute.

Pression artérielle 15-16.

Pas d'adénopathies.

Folliculite sur la joue gauche.

Poumons. — Expiration prolongée au sommet gauche et en avant, pas de bruits surajoutés.

Le 5 octobre.

Analyse d'urines :

Quantité en vingt-quatre heures : 21 litres.

Densité : 1030.

Chlorures en vingt-quatre heures : 73 gr. 71.

Sucre en vingt-quatre heures : 1.179 grammes.

Le 10 octobre. — Muguet tapissant la bouche et la langue.

Tendance à la torpeur.

Réflexes abolis.

Urines : 16 litres en vingt-quatre heures ; 1.160 grammes de sucre en vingt-quatre heures.

Le 31 octobre.

Urines : 9 litres en 24 heures ; sucre : 775 gr. 8 en vingt-quatre heures.

Le 7 décembre. — Le foie dépasse de deux travers de doigt le rebord costal.

Le 18 décembre. — Infiltration du sommet droit.

Le malade quitte l'hôpital pour quelques jours.

Le 14 janvier 1911. — Figure bouffie, jambes œdématiées, énorme œdème du scrotum.

Urines. — Rouges hématuriques contenant de l'albumine en grande quantité.

Le foie ne déborde pas les fausses côtes.

La rate semble grosse.

Le corps thyroïde n'est pas augmenté de volume à la palpation.

Le malade présente quelques ganglions cervicaux durs roulant sous le doigt.

Poumons. — A droite : râles sous-crépitants diffus.

A gauche : Pas de matité mais vibrations augmentées, pectoriloquie aphone, égophonie. Souffle expiratoire et râles sous-crépitants au niveau du hile, silence à la base.

Langue rouge et sèche.

Abolition des réflexes tendineux.

Peau sèche rugueuse, écailleuse.

Le 23 janvier 1911. — Les urines sont claires; elles ne contiennent plus d'albumine. L'appétit est diminué.

Le 1er mars 1911. — Le malade se cachectise. On trouve à la base gauche une matité très étendue remontant jusqu'à l'épine de l'omoplate, avec silence respiratoire. Le cœur est dévié vers la droite. Mais la sonorité de l'espace de Traube persiste.

Le 20 mars 1911. — Le malade, ayant refusé de se laisser ponctionner meurt sans avoir présenté d'autres symptômes.

Il s'agit donc ici d'un diabète d'une gravité exceptionnelle ayant évolué en un an chez un jeune homme auparavant bien portant avec une polyurie et une glycosurie tout à fait exceptionnelles.

A L'AUTOPSIE. — Le cadavre infiltré, blanc, porte sur les membres supérieurs et inférieurs des taches purpuriques.

Pancréas. — Etalé il semble formé de deux extrémités volumineuses réunies par un corps cylindrique atrophié. Les vaisseaux mésentériques ont laissé une empreinte profonde à sa face postérieure. La tête n'est constituée que par une languette de tissu glandulaire n'ayant pas le relief normal. La lobulation de la queue paraît normale et c'est à peu près au milieu du pancréas que débute l'atrophie qui se continue vers la tête.

Le pancréas est ferme. Il ne présente pas de dilatations kystiques.

Le poids du pancréas est de 45 grammes (poids moyen, 80 grammes).

Les ganglions péri-pancréatiques sont hypertrophiés mais non caséeux.

Poumons et plèvres. — A gauche, symphyse phréno-costale expliquant la persistance de la sonorité de l'espace de Traube.

Au-dessus, le poumon gauche est complètement rétracté sous sa coque pleurale épaissie. Il y a dans la plèvre un litre et demi de liquide purulent.

A droite, les bords du poumon sont emphysémateux. Le sommet présente une caverne à parois presque calcifiées. Ganglions trachéo-bronchiques volumineux, non caséeux.

Foie. — Un peu gros il pèse 1.850 grammes. Il ne présente pas de tubercules à la coupe ; il n'est pas scléreux ; il est de couleur rouge brun, offrant un peu l'aspect du foie muscade. Les voies biliaires sont intactes.

Rate. — 190 grammes. Elle est molle, sans trace de périsplénite.

Corps thyroïde : non hypertrophié, d'aspect normal.

Reins. — Paraissent de volume normal. Poids 175 et 180 grammes. Substance corticale décolorée et blanchâtre.

Ganglions mésentériques : ne sont pas tuméfiés.

Encéphale et hypophyse : ne présentent rien à signaler.

Organes génitaux : rien à signaler.

Examen histologique. — *Pancréas.* — Nous avons examiné des fragments provenant de la tête, du corps et de la queue. Le prélèvement a été fait le plus tôt possible après la mort. Les pièces ont été fixées par le Bouin et le Zenker : la fixation au Zenker s'est montrée de beaucoup la meilleure.

Il existe une sclérose très marquée, à larges bandes entourant les canaux excréteurs de tout volume.

Canaux. — Les gros canaux se montrent entourés d'une épaisse zone de tissu conjonctif. Quelques-uns ont conservé leur épithélium, dont les cellules sont alors plus élevées plus tuméfiées qu'à l'état normal. La plupart du temps l'épithélium est desquamé ou disparu. Souvent, il subsiste seulement quatre

ou cinq cellules cylindriques, tombées dans la lumière, encore soudées les unes aux autres, dernier vestige de l'épithélium en voie de disparition. Souvent enfin, le canal est complètement dépourvu de toute trace d'épithélium ; on ne le reconnaît plus qu'à la lumière aplatie, presque linéaire que l'on retrouve au centre d'un anneau de sclérose.

Les canalicules intra-lobulaires sont tout de suite reconnus au centre des lobules sur les coupes colorées du Van Gieson ou au picro-ponceau de Curtis, à l'anneau de tissu conjonctif qui les entoure.

Des gros canaux à la périphérie des lobules, des petits canaux au centre part et se dirige, vers l'intérieur même du lobule, une fine sclérose réellement dissociante, morcelant les acini, isolant parfois de petits groupes de cellules acineuses formant des amas, des travées linéaires qui ne rappellent plus en rien l'acinus. Cette dissociation n'est pas toujours le fait de fibrilles conjonctives adultes prenant la fuchsine ou le ponceau ; dans certains lobules, les acini sont dissociés par une sorte de tissu amorphe, prenant au contraire l'acide picrique.

Dissocié par la sclérose, peut-être par l'œdème très marqué comme nous le verrons, en certains points, le parenchyme acineux tend à réagir comme il le faisait dans le pancréas de nos chiens, au voisinage du tissu conjonctif qui encapsulait le moignon laissé. Les acini se divisent, donnent de tout petits acini qui ne comptent plus que quatre, trois cellules, et qui même, par places, finissent par perdre tout à fait l'orientation habituelle. Dans certaines régions, on ne trouve plus que de petits amas de deux, trois cellules, disposées sans ordre en paquets, en cordons ; parfois même on trouve des

cellules acineuses isolées. Si l'on ajoute à cela la prolifération entre les acini des cellules conjonctives reconnaissables à leur noyau allongé, l'extrême congestion des capillaires avec fréquemment présence de petites hémorragies, on comprendra que le pancréas soit devenu par places absolument méconnaissable. Il a cet aspect dense, très coloré et un peu confus que note M. Carnot dans le pancréas d'un de ses animaux d'expérience qui présentait également une sclérose fine, jeune et dissociante.

Cet aspect est surtout marqué dans la tête et dans le corps du pancréas ; il est un peu moins accusé dans la queue. Là, à côté de zones de semblable morcellement, on rencontre des zones où sont de grands acini et même des acini géants avec surabondance de centro-acineuses.

Mais là dans la queue et surtout à l'extrémité de celle-ci, au voisinage de la rate, une autre lésion apparaît, c'est l'œdème. On trouve là, au milieu des bandes scléreuses, dissociant les fibres conjonctives, de véritables lacs d'une substance grenue, prenant l'acide picrique par la méthode de Van Gieson.

Ilots. — Ils font à peu près défaut dans la tête et dans le corps de l'organe. Souvent, on ne trouve à l'endroit qu'ils devaient occuper autrefois qu'une ou deux rangées de cellules, perdues au milieu du parenchyme, un peu différentes des cellules qui les entourent. Par places, on retrouve quelques îlots un peu mieux conservés mais sclérosés. Presque tous sont manifestement en voie d'atrophie.

Dans la queue, les îlots sont moins malades et plus reconnaissables. Ils sont alors :

Ou sclérosés, entourés d'une capsule conjonctive épaisse

et pénétrés par la sclérose qui suit les capillaires et tend à les morceler.

Ou atrophiés: tout petits îlots à cellules tassées avec noyaux très colorables (aspect lymphocytaire de Weichselbaum).

Ou hémorrhagiques.

Ou dégénérés: nous avons vu un îlot où la plupart des cellules insulaires semblent remplacées par de petites vésicules où n'existent plus de noyaux, probablement dégénérescence graisseuse (nous n'avions pas de pièces osmiées).

Formes de transition. — C'est dans la queue de l'organe que les formes de transition (îlots à cellules périphériques régulièrement disposées et sombres) se retrouvent avec une grande fréquence, représentant sans aucun doute les formes insulo-acineuses de Laguesse. Nous ne trouvons rien ici qui ressemble à la forme acino-insulaire.

Ici le diagnostic semble facile à poser : Pancréatite canaliculaire avec sclérose inter-lobulaire, intra-lobulaire et même intra-acineuse. Morcellement progressif et remaniement complet du parenchyme, destruction des îlots dans la plus grande partie de l'organe, modifications et altérations des îlots dans le reste avec formes de transition insulo-acineuses. Congestion de tout l'organe avec même hémorragies, dans le tissu conjonctif mais surtout dans les îlots, troubles circulatoires profonds ayant déterminé de l'œdème du tissu conjonctif surtout à l'extrémité de la queue de l'organe.

Dans cette pancréatite canaliculaire nous trouvons en somme beaucoup de particularités : congestion, œdème, exsudation fibrineuse, sclérose amorphe dissociante que Gellé range plutôt (Soc. anat., juillet 1911) dans les attributs de la sclérose d'origine vasculaire Il semble donc que plusieurs processus

puissent aboutir aux mêmes modifications histologiques.

Notons encore ici deux particularités : l'absence complète de lipomatose et la richesse du tissu conjonctif inter-acineux en cellules conjonctives. Cela nous montre qu'il s'agit d'une altération à début récent et encore en activité,ce qui concorde parfaitement avec les données de la clinique.

Parmi les autres organes. — *Le foie.* — Le foie montre une forte congestion autour des veines sus-hépatiques avec dissociation et atrophie des travées hépatiques. Multiplication des cellules de Kupfer. Début de cirrhose sous forme d'un très fin treillis partant des espaces portes et du pourtour des veines sus-hépatiques et commençant à envahir le lobule.

Reins. — Forte congestion. Glomérulo-néphrite diffuse à prédominance épithéliale. Tubes contournés flous, granuleux, en général sans noyaux colorables.

CONCLUSIONS

I. — Nos expériences confirment les expériences classiques en montrant que l'ablation *complète* du pancréas est *toujours* suivie de diabète. Toutes les fois qu'une ablation incomplète du pancréas ne l'a pas provoqué, il a suffi au cours d'une seconde opération d'enlever la plus grande partie de la glande restante pour faire apparaître le diabète.

Bien plus, nous n'avons jamais vu, comme on l'a prétendu, que quelques débris glandulaires, impossibles à retrouver si ce n'est par l'examen histologique des parois duodénales, aient suffi à empêcher la glycosurie. Toutes les fois que, après l'opération, le diabète n'est pas apparu, c'est que la quantité de pancréas laissée était d'assez grandes dimensions (le 1/6 ou le 1/7 environ de la glande).

II. — Même en laissant subsister des fragments glandulaires assez volumineux, alors même que ces fragments ne sont pas dégénérés et sont indemnes de sclérose, on peut provoquer le diabète. On ne doit donc pas considérer comme des faits exceptionnels et inexplicables les observations de Minkowski, Hédon et surtout

Sandmeyer. Le diabète qui évolue dans ces conditions est toujours un diabète atténué.

III. — Nous avons pu, par l'ablation partielle du pancréas, en laissant en communication avec le canal excréteur un fragment glandulaire, représentant la sixième partie environ de la glande, reproduire des formes rappelant en tous points les formes cliniques du diabète humain. Nous avons vu évoluer des diabètes graves, irréductibles par le régime, avec amaigrissement lent et continu, marche progressive aboutissant à la mort en trois ou quatre mois.

La glycosurie peut dans ce cas débuter immédiatement après l'opération (on peut trouver du sucre dans les premières urines émises) ; elle peut faire défaut dans les premières heures et même dans les premiers jours pour s'installer ensuite, atteignant progressivement un taux élevé auquel elle se maintient ; elle peut enfin évoluer en plusieurs temps : une glycosurie immédiate qui disparaît au bout de quelques heures, une phase de deux ou trois jours où l'urine ne contient pas de sucre et enfin la glycosurie tardive et définitive qui seule mérite le nom de diabète, la glycosurie transitoire du début semblant relever d'une excitation nerveuse.

Cette glycosurie transitoire du début survenant immédiatement après l'opération peut d'ailleurs s'observer dans des cas où elle disparaîtra complètement sans laisser aucune trace et sans qu'apparaisse jamais la glycosurie tardive et définitive ; elle peut succéder à toute section ou traumatisme de la glande. Elle doit être complètement distraite du diabète ; car, comme l'a dit

dans son rapport Pari (de Padoue) au XX^e^ Congrès de la Société Italienne de Médecine interne (*Semaine Médicale*, 1910), pour qu'il y ait diabète, il faut qu'il y ait permanence, sinon de la glycosurie, du moins de la cause qui l'a produite ; il faut que subsiste un trouble permanent et souvent progressif dans le métabolisme des hydrates de carbone, facile à mettre en évidence par l'épreuve de la glycosurie alimentaire.

A côté de ces formes graves et progressives de diabète signalées plus haut et rappelant les diabètes aigus des jeunes gens, nous avons, dans un cas, vu évoluer un diabète comparable aux diabètes sans dénutrition des personnes âgées.

L'animal dont nous avons donné l'observation a pu être observé pendant quinze mois. Dès le début, malgré l'absence de glycosurie, l'hyperglycémie alimentaire, la facilité avec laquelle on provoque la glycosurie alimentaire, montrent que l'opération a déterminé un trouble dans la faculté d'assimiler les hydrates de carbone. Or un an après l'opération, ce trouble subsiste ; après trois jours d'un régime riche en hydrates de carbone, on observe une glycosurie très forte qui subsiste pendant plusieurs jours après la cessation du régime en s'atténuant d'ailleurs, et disparaît complètement avec le régime carné.

Enfin, chez ce même animal, on arrive à provoquer par une alimentation hydro-carbonée riche et prolongée une glycosurie cette fois très importante et qui semble devenue irréductible même par un régime carné strict.

Comme dans les diabètes humains, nous remarquons

ici, entre le moment où l'on commence à faire suivre à l'animal un régime exclusivement hydro-carboné et le moment où apparaît la glycosurie, une sorte de « temps perdu » correspondant à ce que M. Marcel Labbé appelle en clinique phase d'hyperglycystie. Il semble que l'organisme ait besoin de se saturer de glucose avant de l'éliminer.

Nous remarquons enfin l'effet nocif de l'ingestion des hydrates de carbone en quantité très supérieure à celle qu'est capable d'assimiler l'organisme, puisque c'est sous l'influence de cette ingestion que ce diabète latent s'est transformé en diabète permanent et irréductible.

Nous comparerions volontiers l'animal — et par extension le malade — à pancréas réduit ou altéré, à un cardiaque atteint d'une lésion orificielle bien compensée. Si l'on ne demande au cœur que l'effort qu'il est capable de fournir, aucun accident n'éclate ; si l'effort réclamé est supérieur à celui que peut fournir le myocarde, mais temporaire, apparaissent des troubles asystoliques que le repos peut faire cesser ; si l'effort excessif se prolonge, l'asystolie devient définitive et irréductible. Le travail excessif imposé à un pancréas altéré, c'est l'utilisation des hydrates de carbone.

IV. — L'étude des organes de nos animaux diabétiques nous montre la fréquence de la surcharge graisseuse des organes et en particulier du foie. Il s'agit bien là d'une complication du diabète, qui n'a rien à voir avec l'infection et les suppurations ; la présence de graisse dans les vaisseaux du foie nous montre qu'elle doit être une conséquence de la lipémie fré-

quemment observée dans les diabètes graves chez l'homme et sur lesquels récemment encore Klemperer attirait l'attention, en montrant qu'il s'agit surtout de lipoïdes dérivant de la cholestérine et de la lécithine.

Mais ce n'est là qu'une complication qui n'est nullement constante et qui ne joue certainement aucun rôle dans la production du diabète, car nous voyons un de nos animaux conserver un foie intact malgré son diabète qui a duré 127 jours.

Presque tous les observateurs sont d'accord pour soutenir que, contrairement à ce qu'on observe dans l'inanition, le foie ne subit pas dans le diabète une perte de poids proportionnelle à celle du reste du corps; ils voient là une preuve du travail excessif auquel est soumis l'organe. Or l'animal dont nous parlons, du poids initial de 8 kilogrammes, du poids final de 4 kilog. 400, avait un foie qui pesait 156 grammes; ce poids représente, par kilogramme d'animal, 19 gr. 5 si l'on prend le poids initial, 35 gr. 4 si l'on prend le poids final. Richet nous donne comme moyenne chez le chien normal 28 grammes de foie par kilogramme d'animal, et encore ce chiffre vient-il en grande partie de l'observation d'animaux de poids supérieur au nôtre; or, il nous apprend que le foie est proportionnellement plus volumineux chez les animaux petits. Chez des chiens du poids du nôtre on trouve des chiffres de 32 grammes, 36 grammes.

Le poids du foie de notre animal est donc absolument en rapport avec le poids final du corps. Le foie a dimi-

nué comme le reste de l'organisme, ce qui n'est guère en faveur d'un excès de travail de sa part.

Les reins nous ont paru présenter d'une façon à peu près constante des lésions de néphrite et souvent de la surcharge graisseuse.

Nous avons surtout examiné parmi les glandes à sécrétion interne les surrénales et le corps thyroïde, sans y voir de notables modifications, en dehors peut-être de l'aplatissement de l'épithélium des vésicules thyroïdiennes, sans augmentation de volume de ces vésicules et sans modifications nettes de la substance colloïde. Une fois nous avons examiné macroscopiquement et histologiquement la glande sous-maxillaire sans la trouver modifiée.

V. — Les faits que nous avons observés ne nous semblent pas d'accord avec l'hypothèse de l'origine nerveuse du diabète pancréatique. Car tel animal dont le moignon pancréatique restant était fortement adhérent, entouré de fausses membranes épaisses, n'est pas devenu diabétique, alors que tel autre, après une opération facile, est devenu diabétique, l'autopsie montrant chez lui un reliquat pancréatique libre et facilement énucléable ; et en ce cas l'irritation nerveuse était évidemment réduite au maximum.

D'autre part nous ne pouvons pas expliquer par la théorie nerveuse l'évolution d'un diabète de quinze mois et son aggravation brusque sous l'influence des hydrates de carbone.

VI. — Nos faits ne nous semblent pas en faveur de l'existence d'organes, capables de suppléer le pancréas

dans ses fonctions. Si de tels organes existaient, ils auraient facilement le temps d'acquérir ou d'exalter leurs fonctions compensatrices dans ces cas de diabète à évolution très longue, dans celui surtout où le diabète a pu rester latent pendant un an ou dans ceux où l'ablation pancréatique a été pratiquée en deux temps.

VII. — Ne trouvant pas du côté des organes et en particulier du foie l'explication de ce fait que, conservant une quantité de pancréas à peu près égale, tel animal devienne diabétique et tel autre ne le devienne pas, nous avons examiné le pancréas lui-même et croyons voir l'explication de ces dissemblances dans le nombre très différent des îlots de Langerhans dans les reliquats pancréatiques des uns et des autres.

VIII. — L'étude anatomo-pathologique de trois cas de diabète chez l'homme confirme à nos yeux l'importance des lésions pancréatiques dans la genèse du diabète. Elle nous montre surtout l'importance des fines scléroses dissociantes et des altérations insulaires. Retrouvant pour notre compte les formes si bien décrites par Laguesse, Curtis, Gellé, sous le nom de formes de transition, nous nous rangeons parmi les partisans de la théorie insulaire du diabète, entendue dans son sens large, l'insuffisance insulaire pouvant être primitive, mais étant le plus souvent secondaire, consécutive aux altérations du parenchyme empêchant le renouvellement des îlots et hâtant leur déconstruction.

S'il a semblé à M. Carnot y avoir un contraste choquant entre les données de l'expérimentation qui exige pour produire le diabète l'ablation de la presque tota-

lité du pancréas et celles de la clinique et de l'anatomie pathologique qui montrent le diabète survenant alors que les altérations pancréatiques ont respecté la majeure partie de la glande, peut-être a-t-on insisté plus qu'il n'est juste sur la nécessité de l'ablation totale du pancréas ; peut-être aussi faudrait-il tenir compte non seulement du volume du parenchyme glandulaire respecté par le bistouri ou par la sclérose, mais aussi de sa constitution histologique, de sa structure.

IX. — Le fait que l'on peut reproduire par l'expérimentation des diabètes à très longue évolution, sans amaigrissement et influencés par l'alimentation, analogues aux diabètes gras de l'homme, montre qu'on ne peut plus maintenir dans toute sa rigueur l'ancienne classification de LANCEREAUX.

Vu : le Président de la thèse
GAUCHER

Vu le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

(1) Abelmann. — Uber die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pancreasextirpation. Inaug. Dissert. Dorpat., 1890.

(2) Allard. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. LIX, 1908.

(3) Ambard. — Semaine médicale, 1908, 4 nov.

(4) Arnozan et Vaillard. — Contribution à l'étude du pancréas du lapin. Arch. de physiol. normale et pathol., III, 1884.

(5) Arthaud et L. Butte. — Recherches sur la pathogénie du diabète. Comptes rendus Acad. des Sciences. Paris, 1889, 188-191.

— Recherches sur la pathogénie du diabète. Annales de Méd. vét. Bruxelles, 1889, 353-356.

— Recherches sur le déterminisme du diabète pancréatique expérimental. C. R. Soc. de Biologie, 1890.

(6) Austin. — La classification du diabète sucré. Boston medical and surgical journal. Vol. CLXIV, n° 25, 8 juin 1911.

(7) Gilbert-Ballet et Laignel-Lavastine. — Diabète maigre par sclérose atrophique du pancréas. Congrès de Lyon (22-25 octobre 1911). Gaz. hôp., 1911, p. 2071.

(8) Baumel. — Montpellier médical, 1881 et 1882. Montpellier médical, 1889. Nouvelle théorie pancréatique du diabète sucré.

(8 *bis*) Baudouin. — Etude de quelques glycémies. La glycémie expérimentale. Paris, 1908.

(9) Bérard et Collin.— Mémoire sur l'extirpation du pancréas. Bull. Acad. de méd. Paris, 1856.

(10) Claude-Bernard. — De l'origine du sucre dans l'économie animale. Arch. gén. de médecine, 1848.

— Sur une nouvelle fonction du foie. Paris, 1853.

— C. R. de l'Acad. des sc., XL, 2 avril 1855.

— Sur le mécanisme de la formation du sucre dans le foie (C. R. Acad. des sc., 8 octobre 1855).

— C. R. Acad. des sc., 16 mars 1857.

— Remarques sur la formation de la matière glycogène. C. R. Acad. des sciences, 1857. Gaz. hebdom., p. 480.

— Glycosurie par piqûre bulbaire. C. R. Acad. des sciences, 1849.

— Glycosurie curarique. Leçons de physiologie expérimentale, 1855, p. 343-344.

(11) Claude-Bernard. — Leçons de physiologie expérimentale, tome I, p. 425. Mémoires sur le pancréas et le suc pancréatique. Supp. C. R. Acad. des sciences, Paris, 1856, p. 1049, et 1857, p. 250.

(12) Blum. — Deutsches archiv. f. klin. med., 1901, p. 146.

(13) Blumenthal.— Glycolyse und Diabetes Ergebuisse der wissenschaftlichen Medizin, 1910.

(13 *bis*) Bickel. — Deutsche Med. Woch., 1908.

(14) G. Boccardi. — Sur les altérations anatomo-pathologiques consécutives à l'extirpation du pancréas chez les chiens. — Archives italiennes de Biologie. vol. XVI, fasc. 1. Turin, 20 nov. 1891, p. 50. — Rendiconto della Acad. chirurg. di Napoli, 1891, XLIV.

(15) Bouchard. — Leçons sur le ralentissement de la nutrition. Paris, 1882.

— Traité de Pathologie générale, tome III.

(16) Bouchardat. — Annuaire, 1846.

— Traité du diabète, 2e édition, 1883.

(17) R. Bright. — Cases and observations connectid with disease of the pancreas and duodenum. Med. chir. brans. of London, tom. XVIII, p. 3, 1833.

(18) Konrad Buenner. — Experimenta nova cinca Pancreas accidit diatriba de lymphœ et pancretis usu, 1863.

(19) Cantani. — Le diabète sucré. Trad. franc. Paris, 1876, p. 338 et suiv.

(20) Carnot. — Thèse, 1898.

— De l'hypertrophie des îlots de Langerhans dans les hépatites alcooliques. Société Biologie, 1906, n° 3.

— Traité de Médecine Gilbert et Thoinot, 1908. Fasc. XX.

— Les syndromes hépato-pancréatiques. Prog. méd., 1908, n° 36.

(21) Carnot et Amet. — De la dégénérescence des îlots de Langerhans en dehors du diabète. Soc. de Biologie, t. LIX, 1905, p. 359.

(22) Carraro. — La régénération du pancréas. Lo Sperimentale, 1910, n° VI, p. 947.

(23) Caselli. — Ipofisi e glicosuria. Rivista di freniatria, fév. 1900.

(23 *bis*) Cawley. — London Med. journal, tome IX, 1788, p. 286.

(24) Chabrol. — Les pancréatites dans les altérations du foie. Thèse Paris, 22 déc. 1910.

(25) Chauffard. — Le cancer du corps du pancréas. Bulletin Méd., 1908, n° 83.

(25 *bis*) Chauveau et Kaufmann. — C. R. de la Soc. de Biologie, 1893.

(26) Chavigny et Schneider. — Pathogénie du diabète maigre. Société Méd. des Hôp., 25 fév. 1910.

(27) Claude et Baudouin. — La glycosurie hypophysaire. Congrès de Lyon, 22-25 oct. 1911.

(28) Giuseppe Comesatti. — Pankreas extrakt und adrenalin. Arch. für path. anat. und phys., 1909, LX, 243-247.

(29) Congrès 20e de la Société italienne de Méd. Int., 19-22 déc. 1910. Rapports de Pari (de Padoue) et Baduel (de Florence).

(30) William N. Cowles. — Un cas de diabète traité par l'ingestion de pancréas de veau. Boston med. and. surg. journal. Vol. CLXIV, n° 26.

(30 *bis*) Curtis. — Bull. Soc. Médecine du Nord, 1902.

(31) Curtis et Gellé. — C. R. Société Biologie, 1905, p. 942, p. 944.

(32) Dieckhoff. — Beitrage zur pathol. Anat. des pankreas mit besonderer Berucksichtigung der diabetesfrage. Med. Inaug. Rostock, 1894.

— Festschrift für Chierfelder. Leipzig, 1895.

(33) De Dominicis. — Pathogenesi della glicosuria che segue all esportazione del pancreas. Rog. Acad. Med. Chirurg. Napoli, Maggio, 1908.

(34) Dubs. — Recherches histologiques sur le pancréas diabétique et non diabétique. Thèse Paris, 1907.

(35) R. Ehrmann. — Diabète duodénal. Achiv. für die gesammte physiologie. Bd. 119. S. 295.

(36) Ehrmann et Wohlgemuth. — Sur la sécrétion interne du pancréas (étude des diastases du sang de la veine pancréatico-duodénale). Biochemischs Zeitsch., 1909, XXI, 3-5.

(37) Enriquez, Ambard et Binet. — Mesure de la sécrétion pancréatique par le dosage de l'amylose fécale. Sem. Méd., 1909, n° 2.

(38) Faroy. — Le pancréas et la parotide dans l'hérédo-syphilis du fœtus et du nouveau-né. Thèse Paris, 1909.

(39) Faure-Beaulieu, Villaret et Sourdel. — Syndrome pluriglandulaire ; étude clinique et thérapeutique d'un type à prédominance thyroïdienne et pancréatique. Presse Méd., n° 68, 1911.

(40) Feinberg. — Quatre cas de diabète d'origine syphilitique. Vrach, Saint-Pétersbourg, 1889.

(41) Ferraro. — Diabète spontané chez une chienne. Il Morgagni, 1885.

(42) Fleiner. — Berliner Klin. Wochens., 1894.

(43) Fles et Hartsen. — Arch. holl. Beitrage, III, 1862, p. 187 et 319.

(44) J. Forschbach. — Zur Pathogenese der Pankreas diabetes ; Archiv. für exper. pathol. und pharmak., 1909, LX, 131-153.

— Deutsche med Wochenschr., 1908, n° 21.

(45) Frerichs. — Traité pratique des maladies du foie et des voies biliaires ; traduct. française, 3e édit., p. 147.

— Uber den diabetes. Berlin, 1884.

(45 *bis*) Froin. — C. R. Soc. de Biologie, 1908, 1er semestre, p. 216.

(46) C. Frugoni et G. Stradiotti. — Sur la fonction des îlots de Langerhans. Archives italiennes de Biologie, 1909, LI, 186-196.

— Lo sperimentale, 1909.

(47) Funck. — Nouvelles contributions à la thérapeutique étiologique de la glycosurie et du diabète. Munchener Med. Wochenschrift, n° 23.

— Contribution à la thérapeutique causale dans la glycosurie et le diabète. Deutsche Med. Wochensch., n° 27.

(48) René Gaultier. — Comptes rendus hebdom. des séances de la Société de Biologie, t. LXIV, n° 16.

(49) Gellé. — Lésions du pancréas dans le diabète pancréatique : Thèse Lille, 1905.

— Du retentissement des lésions canaliculaires sur le parenchyme acineux et insulaire pancréatique et de leur importance dans la génèse du diabète. Journal de Physiologie et de Pathologie générale, juillet 1908.

— Le pancréas dans le diabète pancréatique. Bulletins et Mémoires de la Société Anatomique de Paris, 1910, n° 5.

— Le pancréas dans les pancréatites chroniques non diabétogènes. Etude histologique et physio-pathologique du tissu endocrine. Bulletin Société Anatomique, 1911, n° 7.

(50) Gilbert et Chabrol. — Histogénèse et pathogénie des pancréatites au cours de l'hypertension porte expérimentale. C. R. Société Biologie, 1909, n° 32.

(51) Gilbert, Chabrol, Brin. — La déviation du complément dans la pancréatite aiguë expérimentale. C. R. Société Biologie, n° 38.

(52) Gilbert et Lereboullet. — Diabète pancréatique par auto-infection. Revue de Médecine, 9 nov. 1906, p. 849.

(53) Glaessner et Pick. — Recherches sur l'influence réciproque du pancréas et des capsules surrénales. Zeitschrift fur experimentelle pathologie und therap., 1909, LX, 313-325.

(54) Gley. — Effets de la destruction lente du pancréas. Importance de sa fonction digestive. C. R. de la Société de Biologie, 1892, p. 841.

(55) Gley et Thiroloix. — Diabète pancréatique. Effets de la greffe extra-abdominale du pancréas. C. R. de la Société de Biologie, 1892, p. 686.

(55 *bis*) Gontier de la Roche. — Modifications histologiques du pancréas après exclusion partielle chez le cobaye. Thèse méd., Lille, mai 1903.

(56) Gougerot. — Syndromes pluriglandulaires. Paris Médical, n° 30.

(57) Gross. — Mesure de la teneur en trypsine du suc pancréatique. Archiv. exp. path. u. pharm. Bd. 58, S. 157, 1907.

(58) Hansemann. — Sur l'acromégalie. Berliner Klin. Wochen., 1897, n° 20.

— Die Beziehungen des Pankreas zum diabetes. Zeitschr. f. Klin. Med., 1894, Bd. 26.

— Ueber die struktur und das Wesen der Gefæssinseln des Pankreas. Verh. d. deutsch. path. Gesellsch., 1901. Hamburg, p. 287.

(59) Harley. — Preuve expérimentale de l'existence du diabète pancréatique. The Journal of Anat. and Phys. normal and Pathological. Vol. XXVI, oct. 1891, p. 204.

(60) Harnack. — Zur pathogenese des diabetes mellitus. Dissert. inaug. Dorpat, 1873.

(61) Hédon. — C. R. de la Société de Biologie, oct. 1890.

— Archives de Méd. expérimentale, janv. 1891 ; mai et juillet 1892.

— Greffe sous-cutanée du pancréas. Arch. de Phys., oct. 1892.

— Arch. de Phys., av. 1892.

— Greffe sous-cutanée ; théorie du diabète pancréatique. C. R. de la Société de Biol., 1892, p. 678.

— Sur la consommation du sucre chez le chien après l'extirpation du pancréas. Arch. de Phys., 1893, V, p. 154.

— Travaux physiologiques. Paris, 1898.

— Sur la technique de l'extirpation du pancréas chez le chien pour réaliser le diabète sucré. C. R. de la Société de Biol., 1909, LXVI, 621.

— Expériences de transfusion réciproque par circulation carotidienne croisée entre chiens diabétiques et chiens normaux. Leurs résultats. C. R. de la Société de Biol., 1909, LXVI, 699.

— Transfusion carotidienne croisée entre chiens diabétiques et chiens normaux (2e note). C. R. Société de Biologie, 18 et 24 déc. 1909.

— Sur la sécrétion interne du pancréas. Revue de méd., 1910, n° 8.

(62) H. Herlitzka. — Contribution à l'étude du diabète duodénal de Pflüger. Archives italiennes de Biologie, 1908, L. 22-3 0

— Contribution à la connaissance du diabète duodénal. Archiv. für die gesammte physiologie, 1908, CXXIII, 331-340.

(62 *bis*) Hermann. — Arch. f. die ges. Physiol. 1907, Bd. 119.

(63) Herxheimer. — Pankreas und diabetes. Deutsche Medic. Wochenschrift, 24 mai 1905.

(64) A. Hesse et L. Mohr. — Glycosurie et glycémie chez le chien dépancréaté. Zeitschrift für exp. path. und therapie, 1909, VI, 300-307.

(65) G. Hirata. — Uber die Einwirkung des Arsens auf das Pankreas von Meerschweinche. Arch. int. de Pharmaco-dyn., 1910. Vol. XIX, fasc. 6 et 7, page 371.

(66) Hirschfeld. — L'étiologie du diabète sucré. Société de Méd. Berlinoise, 31 mai 1911.

(67) Hoppe-Seyler. — Deutsche Arch. f. Klin. Med. LXXXI, 1905, p. 119.

(68) Karakascheff. — Deutsche Arch. f. Klin. Medizin., 87 Bd., 1906.

(69) Kasahara. — Ueber das Bindegewebe des Pankreas bei verschiedenen Krankheiten. Virchow's Arch Bd. XLIII, 1896.

(69 *bis*) Kaufmann. — De l'influence exercée par le système nerveux et la sécrétion pancréatique interne sur l'histolyse. Soc. de Biol., 12 janvier 1895.

— Nouveaux faits relatifs au mécanisme de l'hyperglycémie et de l'hypoglycémie; influence du système nerveux sur la glycoformation et l'histolyse. Soc. de Biol., 26 janvier 1895.

(69 *ter*) Keuthe. — Berliner klin. Wochenschr., 1909, Nr. 2.

(70) Klemperer. — La lipémie dans le diabète. Société de Méd. interne et de pédiatrie. Berlin, 7 nov. 1910.

(71) Klippel et Chabrol. — Tuberculose expérimentale du pancréas. Société de Biologie, 5 novembre 1910.

(71) Von Korajusky. — Sur les nouvelles méthodes les plus importantes pour l'examen des fonctions pancréatiques. Wiener Klin. Wochens., n° 32, 1910.

(72 *bis*) Kulz et Falkenberg. — Zur extirpation der schilddruse. Verhandl. des X^e^ Congr. f. inn. Med. Wiesbaden, 1891.

(73) Marcel Labbé et Thaon. — Modification de l'îlot de Langerhans du cobaye sous l'influence de l'alimentation carnée. Société de Biologie, 30 juillet 1910.

(74) Marcel Labbé et G. Vitry. — Un cas de diabète avec lithiase pancréatique. Société méd. des Hôpitaux, 24 juin 1910.

(75) Marcel Labbé et G. Vitry. — Un cas de diabète par insuffisance pancréatique. Soc. Méd. des Hôp. 1909, 17 décembre.

(76) Marcel Labbé, Laignel-Lavastine et Vitry. — Un cas de diabète maigre, discussion des rapports entre le

diabète et les lésions du pancréas. XI[e] Congrès français de médecine. Paris, 13-15 octobre.

(76 *bis*) Henri Labbé. — Le métabolisme d'un chien partiellement dépancréaté. Thèse Paris, 1911.

(77) Laguesse. — Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancréas. C. R. de la Société de Biologie, 1893, 29 juillet.

— Sur la variabilité du tissu endocrine dans le pancréas. Société de Biologie, 1899, p. 900.

— Ilots endocrines et formes de transition dans le lobule pancréatique (homme). C. R. Société de Biologie, 25 mars 1905.

— Sur la numération des îlots endocrines dans le pancréas. C. R. Société de Biologie, 18 mars 1905.

— Ilots de Langerhans et sécrétion interne. C. R. Société de Biologie, tome LIX, p. 368, 1905.

— Revue générale d'histologie, 1909-1908, fasc. 4 et 5. Le Pancréas.

— Sur les rapports des îlots endocrines avec l'arbre excréteur dans le pancréas de l'homme adulte. C. R. Société de Biologie. Paris, 1908, p 139.

— L'îlot de Langerhans ; rapport. Congrès de Buda-Pesth. Septembre 1909.

— Importance des îlots endocrines et de leur cycle évolutif dans la physiologie normale et pathologique du pancréas et particulièrement dans le diabète. Presse médicale, 1910, n° 49.

(78) Laguesse et Gontier de la Roche. — Les îlots de Langerhans dans le pancréas du cobaye après ligature.

(79) Lancereaux. — Bulletin d'Acad. de Méd., 1877.

— Bulletin d'Acad. de Méd., 1888.

— Bulletin d'Acad. de Méd., 1904.

— Union Médicale, 1880.

— Union Médicale, 1890.

— Ilots de Langerhans et diabète pancréatique. C. R. Acad. de Méd., Paris. S. du 28 juin 1904.

(80) Langerhans. — Beitrage zur mikroskopischen anatomie der Bauchspeicheldrüse. Inaug. Diss., 1869. Berlin.

(81) Lapierre. — Sur le diabète maigre dans ses rapports avec les altérations du pancréas. Thèse Paris, 1879.

(82) Launois et Roy. — Glycosurie et hypophyse. Soc. de Biol., 1903. Arch. générales de méd., 1903.

(83) Lauwens. — Diabète duodénal. Archiv. für die gesammte physiologie. Bd 120. S. 623.

(84) E. Van Leersum et Mme J. Polenaar. — La phloridzine produit-elle une hypertrophie et une hyperplasie des îlots de Langerhans? Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol., 1910, LXII, 4, 5.

(85) Lemoine et Lannois. — Archives de Médecine expérimentale, 1891.

(86) Lépine. — Lyon médical, 1889, nº 62.

— Revue scientifique, 1891.

— Existe-t-il un diabète surrénal. Revue de médecine, 1906.

— Traité du diabète sucré, 1908.

— Sur la sécrétion interne du pancréas. Revue de médecine, 1910, 10 juillet, nº 7.

— Etat actuel de la question de la glycolyse. Semaine médicale, nº 25, 1911.

— Récents travaux sur le diabète ; sur la sécrétion interne du pancréas. Revue de Médecine, 1910, nº 5.

(87) Leschke. — La thérapeutique pancréatique du diabète. Muchener mediz. Wochens., 1911, nº 26.

(88) Lesné. — C. R. de la Société Biologie, 1er déc. 1906.

(89) Letulle et Prélat. — Lésions syphilitiques multiples du foie et du pancréas. Soc. anat., 1911, 6 janvier.

(90) Loeb. — Hypophysis cerebri und diabetes mellitus. Centralblatt für innere medizin., nº 35, 1898.

(91) Loeper. — Les deux syndromes pancréatiqnes chez les tuberculeux. Progrès médical, 1911, nº 38.

(92) U. Lombroso. — Die Gewebselemente welche die innere funktion der Pankreas besorgen. Ergebnisse der Physiologie, IX, 1909.

(93) Lorand et Minkowski. — Acad. roy. de Belgique, 30 juillet 1904.

(94) Lorand. — On diabetes and Obesity ; causation and treatmente. New-Orleans Medical and surg. Journal, 1906-1907, LIX, p. 736-738.

— On the blood-glands as pathogenie factors in the production of diabetes and obesity. Tr. Path. Soc. London, 1906, LXVII, 1-21.

— Sur les rapports de la thyroïde avec les reins, avec considération sur la pathogénie de la goutte. C. R. Société Biologie. Paris, 1907, LXII, 129-131.

— The influence of the ductloss glands on diseases of the metabolism, diabetes, obesity, and gout. Saint-Louis Med. Rewiew, 1906. LIV, 553-555.

— On the blood glands as pathogenie factors in the production of diabetes and obesity. Month. Cycl Pract. Med. Philadelphie, 1906, XIX, 237, 385, 433.

— On the causation and treatment of diabetes. Glascow Med. Journal, 1908, LXIX, 321-326.

— Les facteurs qui régissent notre aspect extérieur et la nutrition. Journal Med. Bruxelles, 1908, XIII, 255-228.

— Klinische Beitrage zur frage über die Bezichungen der Schildrüse zum diabetes. Klin. Therap. Wochen. Wien, 1907. XIV, 1199-1202.

(95) Mac Callum. — Amer. Journ. f the med. sciences, 1907.

(96) Magnose. — Zeitschrift für Klinische Medicin., XXXVI.

(97) Martina. — Deutsch. Med. Wochensch., 1908, n° 1.

(98) Martinotti. — Sull'extirpazione des pancreas. Giornale R. Acad. Med. di Torino, 1868, p. 348.

(99) Maugeret. — Cholécysto-pancréatite. Essai de pathogénie. Thèse Paris, 1908.

(100) Menetrier. — Emploi des rayons X chez les diabétiques. Société Méd. des Hôp., 1909, 20 nov.

(101) Menetrier et Marcel Labbé. — Société Méd. des Hôp., 1910.

(102) J. de Meyer. — Glycolyse, hyperglycémie, Glycosurie et diabète. Annales de l'Inst. Pasteur, 1908, n° 10.

— Recherches sur le diabète pancréatique (Inhibition de la sécrétion interne du pancréas par un sérum), 3e mémoire. Archives intern.de Phys.,1909, VII, 317-378.

— Contribution à l'étude de la pathogénie du diabète pancréatique (4e mémoire). Arch. Intern. de Physiol., 1909, VIII, 2.

— Recherches sur la signification et la valeur de la sécrétion interne du pancréas. Liège, 1910.

(103) Michael.— Zur etiologie des diabetes mellitus. Deutsches Arch. für Klin Med. Leipsig, 1888-89, XLIV. 597-604.

(104) Minkowski et Mering. — Diabetes mellitus nach pancreas extirpation. Centralblatt fur Klinische Med., 1889,juin, p. 394. Archiv. fur experiment. pathol. u. pharm., 1890, Bd 26.

(105) Minkowski. — Ueber die Folgen der partiellen pnnkreas extirpation. Centralblatt für Klinisch. Med., n° 5, 1890.

— Diabetes mellitus und pankreas affection, Berliner Klinisch. Med., 1890, p. 167.

— Weitere mittheilungen uber den Diabetes mellitus nach extirpation des pankreas. Berliner Klinische Wochen., 1892, p. 90.

— Unters uber diabetes mellitus. Leipsig, 1883, p. 25.

— Die totalextirpation des duodenums. Archiv. für experim. Path. u. pharm. Bd. LVIII. S. 281 (1908).

— Zur Keuntniss der function des pankreas beim Zucherverbranch. Archiv für experim. Pathol. und pharm., suppl. 1908, 395-405.

(106) Mollaret. — Thèse Paris, 1904.

(107) Munk et Klebs. — In Lehrb. der pathol. anat., t. I, p. 536. Berlin, 1870.

(108) Opie. — Relations of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Journ. of experiment. med. Vol. V, 1901.

— On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes mellitus. Journal of experiment., med. 1901.

(109) Parisot. — Contribution à l'étude de la glycosurie d'origine nerveuse. Revue méd. de l'Est, 15 av. 1909, p. 239-246.

— Glycosurie thyroïdienne. Congrès médical, 14 et 30 avril 1910.

(110) Parmentier et Chabrol. — Etude comparée du foie et du pancréas dans douze cas de diabète. Société Méd. des Hôp., 6 mai 1910.

(111) Pavy. — Researches on the Nature and treatment of diabetes, 1862.

(112) Pawlow. — Folgen der Unterbindung des pankreasganges lei Kaninchen. Arch. fur die gesammte physiol., 1838, p. 1277.

(113) Pearce. — Albany med. Annals, vol. XXV.

(114) Pfluger. — Article glycogène. Dictionnaire de physiologie de Richet.

Pfluger. — Untersuchungen über deu pankreas diabetes. Archif. f. die ges. physiol. Bd. 118, p. 271, 1907.

— Durch neue experimente gestuzte. Bemerkungen zü den jüngsteu Arbeiteu über deu duodenal diabetes des hundes. Arch. f. dieges. physiol., 1908, 123.

— Glycosurie par lésion des voies nerveuses allant du duodénum au pancréas. Arch. fur die ges. physiol. Bd. 119, p. 227.

— Glycosurie par extirpation du duodénum. Arch. f. die ges. phys., 1907. Bd. 178, p. 267.

(115) Pineles. — Akromegalie und diabetes mellitus. Jahrbuch des Wiener k. Krank., 1897, Bd. IV.

(116) Poncet et Leriche. — Tuberculose inflammatoire et glandes vasculaires sanguines. Lyon médical, 1911, 28.

(117) Quinquaud. — De la glycosurie physiologique. C. R. Soc. Biologie. Paris, 1889, pp. 349-351.

(118) Ramond. — Du diabète pancréatique. Soc. méd. des hôpitaux, 11 février 1910.

(119) F. Reach. — L'élimination du sucre après extirpation partielle du pancréas. Wiener Kl. Wochensch. N° 41, 1910.

(120) Recklinghausen. — Drei falle von diabetes mellitus. Arch. f. Path. anat. u. physiol., t. XXX, 1864, p. 360.

(121) De Renzi et Reale. — Uber den diabetes mellitus nach extirpation des pankreas. Berliner klin. Wochensch., 1892, XXIX.

(122) Richet. — Poids du cerveau, du foie et de la rate des mammifères. Arch. de physiologie, 1894.

(123) Rosenberg.—Arch. f. die ges. physiol. Bd. 12', S. 358, 1908.

(124) Roussy. — Les glandes à sécrétion interne. Paris médical, 1911, n° 32.

(125) Russel L. Cecil. — Proceed. of the New-York. Pathol. Soc., décembre 1908-janvier 1909.

(126) Giovanni Rubinato. — Contribution anatomo-clinique à l'étude des rapports entre le diabète sucré et les îlots de Langerhans. Riforma Medica, 1909, n° 32.

(127) Salomon et Halbron. — Du rôle de l'infection hématogène dans les lésions pancréatiques. XI° congrès français de médecine. Paris, 1910.

— Les altérations pancréatiques non diabétigènes. *Id.*

(128) Saltykow. — Korrespondeuzblatt für Schweiyer Arzte, 1909, n° 18.

(129) Sandmeyer. — Ueber die folgen der pankreas extirpation beim Hunde. Zeitschr. f. Biologie, 1892, 29.

— Ueber die folgen der partiellen Pankreasextirpation. Zeitschr. f. Biologie, 1895, XXXI, p. 12.

(130) Sauerbeck. — Lubarsch Ostertag's Ergebnisse der allgemeinen. Pathologie, etc., 1902, II Abt Virch. Arch., 177, Bd. 1904.

(131) Sauvé. — Des pancréatectomies et spécialement de la pancréatectomie céphalique. Revue de chirurgie, 1908, n°s 2 et 3.

(132) G. Sée et E. Gley. — Recherches sur le diabète expérimental. C. R. Acad. des sciences. Paris, 1889. CVIII, 84-88.

— France médicale. Paris, 1889, 97-100.

(133) Seegen. — Der diabetes mellitus. Berlin, 1875, p. 138.

(134) Schiff. — Zur physiologie des pankreas. Arch. f. Heilkunde, 1862.

(134 *bis*) Schmidt. — Munchen. med. Wochenschrift, n° 2, 1902.

(135) Ssobolew. — Virchow's archiv. Bd. 108, 1900.

— Centralblatt f. allgem. pathol. und path. anat., 1900.

(136) Strauss. — Atrophie extrême du pancréas dans un cas de diabète. Berliner klinische Wochenschrift, t. XLVIII, n° 1, 1911, p. 39.

(137) Suner et Turro. — Bull. de la Soc. de Biologie, 1909.

— Congrès international de Buda-Pesth, 1909.

(138) Sylver. — Trans. of the pathol. Society of London, t. XXIV, 1873.

(139) Thiroloix. — Diabète pancréatique. Thèse Paris, 1892.

— Notes sur la physiologie du pancréas. De la dissociation expérimentale des sécrétions interne et externe de la glande. Rôle dans le diabète. Arch. de physiol., 4, p. 716, 1892.

— Etude sur les effets de la suppression lente du pancréas. Rôle des glandes duodénales. C. R. Soc. Biologie, p. 303, 1892.

— Greffe pancréatique. Soc. Anatomique, 1er juillet 1892.

— Soc. Biologie, 17 décembre 1892.

(140) Thoinot et Delamare. — Presse médicale, 1904.

— Étude sur le pancréas diabétique. Arch. de méd. expérim. et d'anat. path., mars 1907.

(141) Tiberti et Franchetti. — Sur les effets de l'extirpation partielle et de l'extirpation complète du pancréas chez les chiens. Arch. italiennes de biologie, 1909, LI, 127-131.

(142) Vassale. — Richerche microscopiche sperimentale sulle alterazioni del pancreas consecutive alla legatura del dutto di Wirsung, 1891, Reggio-Emilia.

(143) Vigouroux. — Nouvelle conception de la pathogénie du diabète. Bulletin de l'Acad. de méd., juillet 1910.

(144) A. Vizentini. — Uber die anatomische und funktionelle Wiederherstellung der interbundaren und durchschnittenen Pankreas ausfükrungsgange. Arch. f. pathologische anat. und physiol., CXCV, 556-563, 1909.

(145) Weichselbaum et Stangl.— Wiener klin. Wochenschr., 1901 et 1902.

(146) Weichselbaum. — Lésions du pancréas dans le diabète sucré. Sitzungsberichte d. k. Akad. der Wissensch. Mathematisch naturw. Kl. Wien,, 1910, CXIX, III.

(147) Wertheimer et Battey. — Sur le mécanisme de la glycosurie asphyxique. C. R. Soc. Biologie, 1909, n° 28.

(148) Wohlgemuth. — Mesure de la teneur en ferment diastatique du suc pancréatique. Biochem. Zeitschr., IX, 1908.

(149) Zimmer. — Deutsche Klinik., 1867, 1871, 1873.

— Deutsche med. Woch., 1879.

(150) Zuelzer. — Dohrn und Marxer. Deutsche medic. Wochensch., 1908, n° 32.

— Berliner klin. Wochens., 22 avril 1907.

— Ueber versuche eines specifischen Fermenttherapie des diabetes. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. 1909.

TABLE DES MATIÈRES

Page

INTRODUCTION. 9

PREMIÈRE PARTIE

Étude historique et exposé général des doctrines et théories. 11

Les premières recherches anatomo-pathologiques. 12
Recherches expérimentales 15
Objections d'ordre expérimental faites à la doctrine du diabète pancréatique 29
Le diabète envisagé comme un syndrome polyglandulaire (rapports entre le pancréas et la thyroïde, entre le pancréas et les surrénales) . . 36
Objections d'ordre anatomo-pathologique à la théorie du diabète pancréatique. 45
Théories proposées pour l'explication du diabète consécutif aux altérations expérimentales ou spontanées du pancréas 50
Comment on peut entendre le rôle de la sécrétion interne du pancréas. 70
D'où vient la sécrétion interne du pancréas 74
Les recherches des anatomo-pathologistes récents . . . 78

DEUXIÈME PARTIE

Les formes prolongées du diabète pancréatique expérimental 95

Étude historique 96
Recherches personnelles. 104
Technique 106
Cas où l'ablation partielle fut suivie de diabète. . 111
Cas où l'extirpation partielle ne fut pas suivie de glycosurie durable après la première opération et cas où elle fut suivie seulement d'un trouble permanent dans le métabolisme des hydrates de carbone décelable par l'épreuve de la glycosurie alimentaire 137
Examen des organes des animaux diabétiques. Résumé. Discussion. 163

TROISIÈME PARTIE

Étude anatomo-clinique de quelques cas de diabète humain 168

Conclusions 191
Bibliographie 199

MAYENNE, IMPRIMERIE CHARLES COLIN